Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. h. c. H. E. Bock

Untersuchungen über Aktivität und Isoenzymmuster der Laktatdehydrogenase im Serum und Urin bei akutem Nierenversagen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Peter Hoppe-Seyler
aus Greifswald

1969

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. h. c. H. E. Bock

Untersuchungen über Aktivität und Isoenzymmuster der Laktatdehydrogenase im Serum und Urin bei akutem Nierenversagen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Peter Hoppe-Seyler
aus Greifswald

1969

Dekan: Professor Dr. med. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. H. Nieth
(Professor Dr.med. Dr.med.h.c. H.E. Bock)
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. D. Klaus

Meiner Mutter

Dr. med. Ch. E. Orlop-Hoppe-Seyler

gewidmet.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Herrn Professor Dr. med. Dr. med. h.c. H. E. B o c k danke ich für die Arbeitsmöglichkeit an der Medizinischen Klinik in Tübingen, Herrn Professor Dr. med. H. N i e t h für die Überlassung des Themas und für sein großes Interesse, Herrn Dr. med. Ch. F r ö h l i c h für die Unterstützung und Anregung bei der Arbeit.
Für die Überlassung der Nierenpunktions- und Obduktionsbefunde bin ich Herrn Professor Dr. med. A. B o h l e , Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Tübingen, zu großem Dank verpflichtet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0082

Inhaltsverzeichnis

Seite

Einleitung

1. Laktatdehydrogenase (LDH) und ihre Isoenzymfraktionen 1
   Biochemie, Synthese und Verteilung der Isoenzyme im Gewebe und im Serum

2. LDH-Ausscheidung im Urin 11

3. Akutes Nierenversagen (ANV) 14

4. Problemstellung 17

Krankengut, Methodik, Methodenanalyse

1. Normalfälle und Patienten 18

2. Methodik
   a) Urin- und Serumaufarbeitung 18
   b) LDH-Gesamtaktivitätsmessung 20
   c) Bestimmung der LDH-Isoenzyme 22

3. Methodenanalyse
   a) Streuungsbreite der LDH-Gesamtaktivitätsmessung im Urin 25
   b) Streuungsbreite der LDH-Isoenzymbestimmung im Urin 26
   c) Alterung der Urin-LDH 27
   d) Veränderungen des LDH-Isoenzymmusters durch zelluläre Beimengungen zum Urin 30

Seite

Ergebnisse

1. Untersuchung der Normalwerte 35

2. Untersuchungen beim akuten Nierenversagen
   a) Serum 37
   b) Urin
      - Gruppeneinteilung 41
      - Kasuistik und Ergebnisse der einzelnen Patienten 43

Diskussion

1. Ergebnisse der LDH-Untersuchungen im Serum 81

2. LDH-Bestimmungsmethoden im Urin 84

3. Ursachen für pathologische Enzymausscheidungen im Urin beim akuten Nierenversagen
   a) Herkunft der Urinenzyme beim akuten Nierenversagen 86
   b) Ursachen für Änderungen des LDH-Isoenzymmusters im Urin beim akuten Nierenversagen 87

4. Besprechung der Ursachen für Änderungen der LDH-Isoenzymmuster im Urin bei den einzelnen Patienten 92

5. Zusammenfassung der Beweise für die aufgestellten Arbeitshypothesen 109

6. Abschließende Diskussion der empirisch gefundenen Gruppeneinteilung 113

Zusammenfassung 116

Literaturverzeichnis 118

Einleitung

1. Laktatdehydrogenase (LDH) und ihre Isoenzymfraktionen

a) Beschreibung, Vorkommen und Definition

Die Laktatdehydrogenase [LDH; L-lactate: NAD oxidoreductase; 1.1.1.27 (Report C.E. 1961)] ist ein in allen menschlichen Geweben vorkommendes cytoplasmatisches Ferment (HESS 1956; 1962; BONTING et al. 1960; GERLACH 1966), welches unter Mitwirkung von NADH Pyruvat zu L-Laktat reduziert (s. Abb. 3 b). Normalerweise kann es die Zelle nicht verlassen. Bei Störung der energieliefernden Systeme kann es zu einer Leistungsminderung der Zellmembran mit Erhöhung der Permeabilität kommen. Dadurch gelangen Zellenzyme in den Extrazellularraum (AMELUNG 1964; GERLACH 1966; HESS 1966). Aus dem Anstieg der Enzymaktivitäten im Blutserum lassen sich diagnostische und pathogenetische Rückschlüsse ziehen.

Als Isoenzyme bezeichnet man enzymatisch aktive Proteine, welche die gleiche Reaktion katalysieren, sich aber in ihren physikalisch-chemischen, immunologischen und kinetischen Eigenschaften unterscheiden (MARKERT und MØLLER 1959; WIELAND und PFLEIDERER 1962; WILKINSON 1965).

Die Heterogenität der LDH wurde erstmals von MEISTER (1950) und NEILANDS (1952) beschrieben. Ausführlicher berichteten dann VESELL und BEARN (1957), WIELAND und PFLEIDERER (1957) und SAYRE und HILL (1957) über elektrophoretisch verschieden rasch wandernde LDH-Fraktionen in tierischen und menschlichen Geweben sowie im Serum. In der Folgezeit wurde das Ferment in zahlreichen Untersuchungen mit den unterschiedlichsten Methoden in seine Fraktionen aufgetrennt und dargestellt (Übersicht bei

WILKINSON 1965). Dabei erwies es sich, daß allgemein nicht mehr als fünf Fraktionen in den Geweben vorkommen. Der prozentuale Anteil der einzelnen Isoenzymfraktionen an der Gesamtaktivität ist bei allen Tierarten und beim Menschen für die einzelnen Gewebe ganz charakteristisch. In den Organen lassen sich so typische Isoenzymmuster nachweisen (WIELAND et al. 1957; WIELAND et al. 1959 a und b; AMELUNG 1964; WILKINSON 1965). Unter pathologischen Bedingungen treten diese Isoenzyme vermehrt in das Blut über. Ihr elektrophoretischer Nachweis im Serum ermöglicht somit eine Aussage über die Lokalisation der Schädigung im Organismus (Übersicht bei GERLACH 1966).

b) Eigenschaften und Struktur der LDH-Isoenzyme

Zur Kennzeichnung der LDH-Isoenzymfraktionen wurde eine Numerierung von I bis V eingeführt. Definitionsgemäß wandert Fraktion I im elektrischen Feld am schnellsten anodenwärts, besitzt also die größte negative Ladung, während Fraktion V mit der geringsten negativen Ladung der Kathode am nächsten liegt (WIELAND et al. 1959 b; WIEME 1962; WEBB 1964; WILKINSON 1965). Auskunft über die Unterschiede in den biochemischen und physikalischen Eigenschaften der fünf Isoenzyme gibt Tabelle 1.

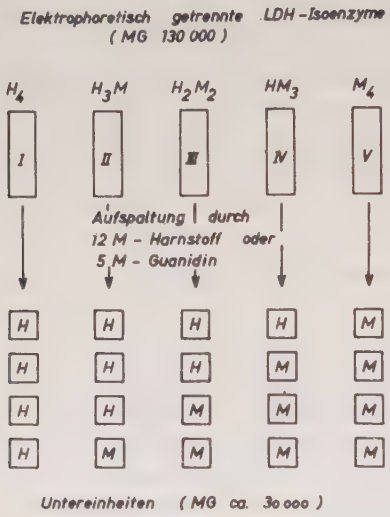
Jedes LDH-Isoenzym-Molekül ist als Tetramer aus vier Monomeren aufgebaut (APPELLA und MARKERT 1961; CAHN et al. 1962; MARKERT und URSPRUNG 1962; MARKERT und APPELLA 1963). Bei der Dissoziation von LDH I mittels Guanidinchlorid oder Harnstoff entstehen vier identische H-Untereinheiten (Polypeptidketten vom "heart-type", da diese vorwiegend im Herzmuskel nachgewiesen wurden) und bei der Dissoziation von LDH V vier identische M-Untereinheiten (Polypeptidketten vom "muscle-type", da diese vorwiegend im Skelettmuskel nachgewiesen wurden) (APPELLA und MARKERT 1961; CAHN et al. 1962; MARKERT 1963). Das Molekulargewicht der H- und M-Monomere (von MARKERT 1963 B- bzw. A-Untereinheiten genannt)

Tab. 1: Biochemische und physikalische Eigenschaften der LDH-Isoenzyme

	LDH I	II	III	IV	V
Molekulargewicht: (1)		je ca. 130 000			
Negative Ladung: (2)	groß	→			gering
Wanderungsgeschwindigkeit zur Anode: (1)	+++	++	+	(-)	-
Prozentualer Anteil von Arginin, Glycin, Tyrosin und Phenylalanin: (2)	———	Zunahme	→		
Prozentualer Anteil von Asparaginsäure, Glutaminsäure, Alanin, Valin und Methionin: (2)	———	Abnahme	→		
Hemmbarkeit durch Sulfitionen: (%) (3) (4)	+++++ (75 %	++++	+++	++ →	+ 31 %)
Hemmbarkeit durch Harnstoff: (5)	+	++	+++	++++	+++++
Hitzestabilität: (4)	+++++	++++	+++	++	+
Optimale Pyruvatkonzentrationen: (Mol/l) (3) (4)	+ (0,15 . 10^{-3}	++	+++	++++ → 1,2 . 10^{-3})	+++++
Michaelis-Konstante (Laktat) x 10^{-4} Mol/l (6)	0,12 (	0,15 aus Herzmuskel	0,19)	0,24 (aus Skelettmuskel)	0,26

(1) WILKINSON 1965
(2) WACHSMUTH et al. 1964
(3) WIELAND und PFLEIDERER 1962
(4) WACHSMUTH und PFLEIDERER 1962/1963
(5) RICHTERICH und BURGER 1962; 1963
(6) VESELL 1961

beträgt jeweils etwa 30 000 - 35 000 (APPELLA und MARKERT 1961) bei einem Gesamtmolekulargewicht der einzelnen LDH-Fraktionen von 130 000 - 135 000 (MARKERT und APPELLA 1961; WILKINSON 1965).



(nach J.H. Wilkinson, Isoenzymes.
E. u. F.N. Spon LTD, London 1965.)

Abb. 1: Zusammensetzung der LDH-Isoenzymfraktionen aus monomeren Untereinheiten H (= heart-type) und M (= muscle-type).

Die zwischen den Extremen I und V wandernden Isoenzyme II, III und IV werden als hybride Formen durch Kombination der Untereinheiten H und M gebildet (Abb. 1). Nachgewiesen wurde dies durch Mischungsversuche von LDH I und LDH V (MARKERT 1963; ZINKHAM et al. 1963; FONDY et al. 1964; WIELAND et al. 1964; CHILSON et al. 1965 b), durch immunologische Reaktionen mit Anti-M- bzw. Anti-H-Seren (CAHN et al. 1962;

MARKERT und APPELLA 1963; FONDY et al. 1964) und durch Aminosäurebestimmungen der einzelnen Isoenzyme (WACHSMUTH et al. 1964).

c) Steuerung der LDH-Isoenzymsynthese in den Geweben

Für die Synthese der beiden verschiedenen Polypeptidketten H und M sind im Organismus vermutlich zwei unabhängige Gene verantwortlich (MARKERT und URSPRUNG 1962; CAHN et al. 1962; MARKERT 1963; FINE et al. 1963; DAWSON et al. 1964; WACHSMUTH et al. 1964; WACHSMUTH 1965). An Wahrscheinlichkeit gewinnt diese Annahme durch das Auftreten von Genmutationen, die zur isolierten Ausbildung von atypischen M-Untereinheiten führen (NANCE et al. 1963; BOYER et al. 1963; COSTELLO und KAPLAN 1963; KRAUS und NEELY 1964; VESELL 1965 a). Die relative Aktivität des einzelnen Genes entscheidet in den Geweben darüber, in welchem Verhältnis die Monomeren H und M gebildet werden. Kommt es zum Beispiel durch das Überwiegen eines Genes hauptsächlich zur Produktion von M-Untereinheiten, so müssen durch die Kombination zu Tetrameren zwangsläufig vermehrt die LDH-Isoenzyme V (M_4) und IV (M_3H) entstehen (MARKERT und URSPRUNG 1962).
Einen weiteren Beweis für die genetische Steuerung der Untereinheiten-Synthese lieferte das Auftreten einer sechsten Fraktion mit LDH-Aktivität (LDH X) im Hoden und in den Spermatozoen. Diese zusätzliche LDH-Isoenzymfraktion ist ein Tetramer, gebildet aus einer dritten Art von Polypeptidketten, die anscheinend in haploiden Zellen erzeugt werden. Verantwortlich soll ein drittes Gen sein (GOLDBERG 1963; ZINKHAM et al. 1963; 1964 a und b; 1965).

Beim Menschen wurde im embryonalen, undifferenzierten Gewebe die Hauptaktivität in den Isoenzymen II, III und IV mit Betonung der III. Fraktion (M_2H_2) nachgewiesen (PFLEIDERER und WACHSMUTH 1961 a und b; WIELAND und PFLEIDERER 1963; WACHSMUTH et al. 1964). Mit der Differenzierung der

Gewebe werden nach den Bedingungen, unter denen das Gewebe zu arbeiten hat, mehr H- oder M-Untereinheiten produziert. Dadurch kommt es zu einer Verschiebung des Verteilungsmusters zugunsten der Isoenzyme I und II bzw. IV und V. Nach WACHSMUTH (1964) hängt dies mit der Tatsache zusammen, daß die Gewebe einmal unter mehr aeroben, das andere Mal unter mehr anaeroben Bedingungen im Organismus Arbeit leisten müssen. Auf Grund des Isoenzymmusters lassen sich so drei Gruppen von Geweben unterscheiden (PFLEIDERER und WACHSMUTH 1961 a und b; RICHTERICH et al. 1963):

1. Maximum der LDH-Aktivität in den Fraktionen I und II bei Organen mit hohem Sauerstoffbedarf, zum Beispiel Herzmuskel, Gehirn und Niere.
2. Maximum der LDH-Aktivität in den Fraktionen IV und V in Organen mit vorwiegend anaerober Energiegewinnung wie zum Beispiel Skelettmuskulatur und Epidermis.
3. Maximum der LDH-Aktivität in den Fraktionen II und III in den Organen mit einer Mittelstellung des Stoffwechsels.

Die Ausbildung der endgültigen relativen Aktivitätsverteilung geht häufig einher mit einer das Zellwachstum verschiedener Organe abschließenden Amitose. Durch Polyploidisierung könnte es somit zu einer Vermehrung des einen spezifischen Genortes für H bzw. M und dadurch zu der effektiv anderen Verteilung der Anteile der einzelnen Isoenzyme kommen (WACHSMUTH 1964; 1965). Nach Abschluß der Entwicklung bleiben die Muster konstant.

Andererseits wurde von WACHSMUTH und Mitarbeitern (1964) gefolgert, daß die Synthese der Untereinheiten über eine Aktivierung der entsprechenden Gene durch die Stoffwechselsituation der Zelle gesteuert wird. Die festgestellten unterschiedlichen Substratoptima der einzelnen Fraktionen (s. Tab. 1) bzw. deren Hemmbarkeit durch Pyruvat und Laktat würde dann zu einer optimalen Ausnützung der verfügbaren Metaboliten führen.

Zu ähnlichen Ergebnissen und Schlußfolgerungen kamen neben der Arbeitsgruppe WACHSMUTH, WIELAND und PFLEIDERER

(PFLEIDERER und WACHSMUTH 1961 a und b; WACHSMUTH und PFLEIDERER 1962/1963; WIELAND und PFLEIDERER 1963) vor allem noch RICHTERICH und Mitarbeiter (RICHTERICH et al. 1961/1962; RICHTERICH et al. 1963) der Arbeitskreis um KAPLAN (CAHN et al. 1962; FINE et al. 1963; DAWSON et al. 1964) sowie MARKERT und URSPRUNG (1962) und GÜTTLER und CLAUSEN (1965).

Gegen eine Steuerung der Isoenzym-Synthese auf Grund der unterschiedlichen Substratoptima für Pyruvat und Laktat bestehen einige Einwände. VESELL, der 1965 nachwies, daß sich bei Körpertemperatur LDH I und LDH V gegenüber ansteigenden Laktat- und Pyruvatkonzentrationen gleich verhalten, lehnte diese Theorie ab. Die Ergebnisse von VESELL (1965 b) konnten allerdings bei späteren Untersuchungen nicht bestätigt werden. Entsprechend den Angaben von WACHSMUTH und PFLEIDERER (1962/1963) fand sich vielmehr eine gute Übereinstimmung der In-vitro-Eigenschaften der LDH-Isoenzyme aus Gewebsextrakten mit der möglichen Stoffwechsellage und eine signifikant geringere Hemmung der langsam wandernden Isoenzyme durch Pyruvat sowohl bei 25° wie bei 37° C (STAMBAUGH und POST 1966 a und b; LATNER et al. 1966).
Bei Untersuchungen an Zell- und Gewebekulturen, die unterschiedlichen Sauerstoffdrucken ausgesetzt wurden, fanden GOODFRIEND et al. (1966) keine direkte Korrelation der Laktatproduktion der Zellen mit dem Wechsel des Isoenzymmusters. Die Syntheserate der LDH, hauptsächlich der M-Untereinheiten, wurde jedoch eindeutig durch die Sauerstoffkonzentration in den Gewebe- und Zellkulturen reguliert. Ein niedriger Sauerstoffdruck bewirkte eine Steigerung der Syntheserate von M-Untereinheiten, wobei es nach einer kurzzeitigen Anoxie zu einem dauernden Anstieg des M-Anteiles kam. Basierend auf weiteren Versuchen wurde angenommen, daß Sauerstoff vermittels Schwermetallen in der Zelle einen repressiven Effekt auf die LDH-Synthese ausübt, während ein niedriger Sauerstoffdruck zu einem Anstieg der Synthese von messenger RNS für M-Untereinheiten führt.

Bereits früher waren in Zell- und Gewebekulturen (u.a.auch Nierengewebe) die LDH-Isoenzyme bestimmt worden. Dabei war in allen Kulturen ein Abfall der Intensität der anodischen Banden und ein Anstieg der kathodischen Banden aufgefallen. Bei Langzeitkulturen lag die größte Aktivität in der Fraktion V (VESELL et al. 1962). Der Wechsel von H_4 zu M_4 in Kükenherzzellkulturen konnte durch hohen Sauerstoffdruck, Säuren des Citratzyklus und Coenzym A verlangsamt werden. Deshalb wurde die Änderung der LDH-Synthese auf den Verlust von oxydativen Metaboliten und die anaeroben Kulturbedingungen zurückgeführt (CAHN 1963). In Kulturen, die einer unterschiedlichen Gasatmosphäre ausgesetzt wurden, zeigte sich ein vorhersagbarer Wechsel in den H- und M-Anteilen der LDH. Niedriger Sauerstoffdruck steigerte die Synthese von M-Untereinheiten in Affenherzzellen, hoher Sauerstoffdruck hemmte die Produktion von M-Untereinheiten in Skelettmuskel- und Uterusexplantaten und verstärkte die Bildung von H-Untereinheiten in Herzgewebekulturen (GOODFRIEND und KAPLAN 1963; DAWSON et al. 1964).

d) LDH-Isoenzymmuster in der Niere

Das Nierengewebe mit überwiegend anodischen LDH-Fraktionen gehört zu der ersten Gewebegruppe mit hohem Sauerstoffverbrauch (s. S. 6). Allerdings scheinen in den einzelnen Nierenabschnitten Unterschiede in der Isoenzymverteilung zu bestehen. An Rattennieren wurde ein eindeutiges Vorherrschen von H-Untereinheiten in der Rindenzone beschrieben, während im Mark H- und M-Untereinheiten etwa zu gleichen Anteilen vorlagen. Im Papillenbereich fanden sich überwiegend M-Untereinheiten (FINE et al. 1963; SMITH und KISSANE 1963; DAWSON et al. 1964). Dementsprechend zeigten sich bei der Elektrophorese im Rindenbereich hauptsächlich die LDH-Isoenzyme I und II. Im Papillenbereich bestanden 70 % der LDH-Aktivität aus den Fraktionen IV und V. In isolierten Tubuluszellen wurden fast ausschließlich die Fraktionen I und II nachgewiesen, während in den glomerulären Anteilen

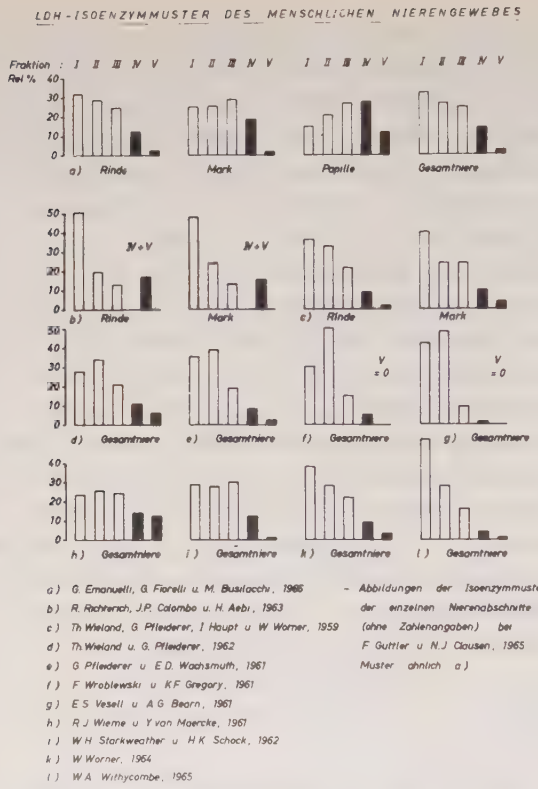
der Niere mehr die langsam wandernden Fraktionen vorkommen. Auch diese Untersuchungen wurden an Rattennieren durchgeführt (RICHTERICH et al. 1961/1962).
Übereinstimmend damit hat die Nierenrinde eine höhere Sauerstoffaufnahme als die anderen Nierenbezirke (KEAN et al. 1962). Die Sauerstoffspannung im Nierenmark ist dagegen gering (RENNIE et al. 1958; AUKLAND und KROG 1960). Andere Fermente des Energiestoffwechsels liegen ebenfalls in den einzelnen Nierenabschnitten in unterschiedlicher Konzentration vor; während in der Nierenrinde diejenigen des oxydativen Stoffwechsels überwiegen, findet sich im Nierenmark ein Enzymmuster, wie es für vorwiegend glykolysierende Gewebe typisch ist (RICHTERICH und FRANZ 1961). Nach neueren Untersuchungen an menschlichem Nierengewebe kann man annehmen, daß die LDH-Isoenzymverteilung auch hier in den einzelnen Abschnitten derselben Gesetzmäßigkeit folgt (Abb. 2) (EMANUELLI et al. 1966 b; GÜTTLER und CLAUSEN 1965)[1].

e) Diagnostische Bedeutung der Serum-LDH bei Nierenerkrankungen

Im normalen Blutserum des Menschen finden sich alle fünf Fraktionen der LDH, wobei das Maximum der Aktivität in der Fraktion II liegt (AMELUNG 1964; FRÖHLICH 1965; WILKINSON 1965).
Die bei Nierenerkrankungen häufig gefundene Erhöhung der Gesamtaktivität der LDH im Serum hat nur geringe diagnostische Bedeutung erlangt (WACKER et al. 1956; WHITE 1956;

---

1) Nach Abschluß der Arbeit erschien ein zusammenfassender Artikel von H. MATTENHEIMER über den Aussagewert von Enzymbestimmungen im Urin (MATTENHEIMER 1968). Die dort angegebenen LDH-Isoenzyme in der menschlichen Niere entsprechen ganz den von EMANUELLI et al. (1966 b) gefundenen Mustern (s. Abb. 2 a).



a) G. Emanuelli, G. Fiorelli u. M. Busilacchi, 1965
b) R. Richterich, J.P. Colombo u. H. Aebi, 1963
c) Th. Wieland, G. Pfleiderer, I. Haupt u. W. Worner, 1959
d) Th. Wieland u. G. Pfleiderer, 1962
e) G. Pfleiderer u. E.D. Wachsmuth, 1961
f) F. Wroblewski u. K.F. Gregory, 1961
g) E.S. Vesell u. A.G. Bearn, 1961
h) R.J. Wieme u. Y. van Maercke, 1961
i) W.H. Starkweather u. H.K. Schack, 1962
k) W. Worner, 1964
l) W.A. Withycombe, 1965

- Abbildungen der Isoenzymmuster der einzelnen Nierenabschnitte (ohne Zahlenangaben) bei F. Guttler u. N.J. Clausen, 1965 Muster ähnlich a)

Abb. 2: Zusammenstellung der in der Literatur angegebenen LDH-Isoenzymverteilungen im menschlichen Nierengewebe.

HSIEH und BLUMENTHAL 1956; ZIMMERMAN und WEINSTEIN 1956; WEST und ZIMMERMAN 1958; DUBACH und VARIAKOJIS 1963; AMELUNG 1964; STREICHER et al. 1965; JAHNECKE et al. 1967). Auch die Untersuchung der LDH-Isoenzyme im Blut zum Nachweis von freigesetzter Nierengewebs-LDH als Zeichen für eine Nierenschädigung läßt nur begrenzte Aussagen zu. Der zu erwartende Anstieg der Isoenzymfraktionen I und II im Serum kann auch bei Erkrankungen anderer Organe mit ähnlicher Isoenzymverteilung auftreten. Besonders bei akuten Myocardschädigungen (DUBACH und VARIAKOJIS 1963), Hämolysen

(HESS 1962) und auch bei bestimmten Tumoren der Geschlechtsorgane (ZONDAG 1965; 1967) können die gleichen Veränderungen der Serum-LDH festgestellt werden.

2. LDH-Ausscheidung im Urin

a) Herkunft der im Urin ausgeschiedenen LDH

Erste Arbeiten über die Ausscheidung der LDH im Urin beschäftigten sich mit der Frage der Fermentelimination aus dem Serum (WEST und ZIMMERMAN 1958; AMELUNG et al. 1958; POJER et al. 1960; CROCKSON 1961). Danach ist die LDH-Ausscheidung im Urin unabhängig von dem Fermentspiegel im Serum, eine glomeruläre Filtration somit unwahrscheinlich. Da Proteine mit einem Molekulargewicht über 70 000 die intakte Glomerulusmembran nicht passieren können (BAYLISS et al. 1933), ist bei einem Molekulargewicht der LDH von 130 000 - 135 000 (WILKINSON 1965) ein Übertritt von Serum-LDH in den Urin nicht anzunehmen. Durch Messung der arteriovenösen Differenz der LDH beim Hund wurde eine Extraktion des Enzyms durch die Niere ausgeschlossen (SCHWARTZ 1966). Die normalerweise im Urin vorkommende LDH wird auf die physiologische Zellmauserung sowie Sekretion der Tubulusepithelien in das Kanälchenlumen zurückgeführt (RICHTERICH 1958; BERTALANFFY 1963; BERGMANN 1965; ENGLHARDT 1966; RAAB 1967). Erhöhungen der LDH-Aktivität im Urin wurden bei Tierversuchen nach reversiblen und irreversiblen Nierenischämien festgestellt und auf freiwerdende Gewebs-LDH zurückgeführt (BETT et al. 1959; KEMP und LAURSEN 1960).

b) Normale LDH-Aktivität und LDH-Isoenzymverteilung im Urin

Die LDH-Gesamtausscheidung im Harn wurde erstmals von ROSALKI und WILKINSON (1959) bei gesunden und nierenkranken Personen gemessen. DORFMAN, WACKER und AMADOR arbeiteten

Tab. 2: Vergleich der in der Literatur angegebenen und der selbst ermittelten Werte für die LDH-Ausscheidung im Urin. (Zum besseren Vergleich wurden alle Werte auf mU pro ml oder mU in 24 Stunden umgerechnet.)

Autor	Methode 1)	Fallzahl	ULDH-Ausscheidung mU/24 Std.	Maximalwert mU/24 Std.	ULDH mU/ml
ROSALKI u. WILKINSON 1959	P	15	7700 ± 3620	bis 15400	-
WACKER u. DORFMAN 1962	L	47	1730 ± 490	-	-
DORFMAN et al. 1963	L	47	1880 ± 540	2960	-
RIGGINS u. KISER 1963	P	71	5300	bis 11100	3,3
RAMKISSON et al. 1964	L	keine Angabe	360 bis 2920		-
MASSOD et al. 1964	L	24	1780 ± 540	2850	-
GÜTTLER u. CLAUSEN 1965	P	11 8	♂ 39200 ♀ 40400		♂ 29,5 ± 13,5 ♀ 48,5 ± 17,5
			(Angaben im Original: 39,2 bzw. 40,4 µmol Substratumsatz pro min. im 24-Std.-Urin)		
LEE et al. 1966	L	keine Angabe	-	bis 12000	-
EMANUELLI et al. 1966	L	19	6950 ± 2430	bis 11550	-
DUBACH 1966	L	29	2600 ± 790	-	3,3
GLENNERT et al. 1966	P	64	5770 ± 4750	bis 22200	5,7 ± 4,9
MIRABILE et al. 1966	P	50	♂ 13000 ± 5050 ♀ 11600 ± 5050	- -	- -
Eigene Unters.	P	19	9884 ± 4332	-	8,9 ± 3,7

1) Methode: im Test eingesetztes Substrat P = Pyruvat, L = Laktat.

Tab. 3: Vergleich der in der Literatur angegebenen mit den von uns ermittelten Werten für die LDH-Isoenzymverteilung im Urin.

Autor	Fall-zahl	Methode	Isoenzyme Rel. % I	II	III	IV	V
GÜTTLER u. CLAUSEN 1965	19	Agargel (WIEME)	59,8	32,2	6,0	1,5	1,4
GELDERMAN et al. 1965	3	DEAE-Zellulose	44,4	33,1	8,9	9,2	6,1
KENNY 1965	keine Angabe	DEAE-Zellulose Zellulose-acetat	95 %	(I+II+III)		5 %	(IV+V)
DUBACH 1966	8	Agargel (WIEME)	61,8	29,9	6,1	2,2	0
FIORELLI et al. 1966	4	Zellulose-acetat	45,8	33,9	17,5	2,2	0,6
Eigene Unters.	19	Agargel (WIEME)	48,7	30,0	12,7	5,6	3,0

später mit veränderter Methode die Bestimmung zu diagnostischen Zwecken aus (WACKER und DORFMAN 1962; DORFMAN et al. 1963 a und b; WACKER et al. 1964; AMADOR et al. 1965). Seitdem wurden von verschiedenen Forschungsgruppen weitere Befunde veröffentlicht (s. Tab. 2 und: DUBACH 1965; APPERT 1965; BÖTTIGER et al. 1966).

Elektrophoretische Darstellungen der LDH-Isoenzyme im Urin sind erst in den letzten Jahren von verschiedenen Autoren beschrieben worden (Tab. 3).

Einige Eigenschaften der LDH im menschlichen Urin wurden von PLUMMER (1965) und PLUMMER und LEATHWOOD (1967) ausführlich dargestellt.

5. Akutes Nierenversagen (ANV)

a) Definition und Ursachen

Als akutes Nierenversagen wird ein polyätiologisches in seiner Symptomatologie aber einheitliches klinisches Syndrom bezeichnet, dessen Kennzeichen eine plötzlich auftretende Oligo-Anurie und rasch fortschreitende Urämie als Folge einer akuten Nierenparenchymschädigung sind (zitiert nach SARRE 1967). In etwa 20 % der Fälle von ANV tritt keine Oligurie auf (NIETH in GROSS-JAHN, 1966). Schematisch lassen sich dem klinischen Verlauf nach 4 Stadien unterscheiden: 1. Stadium des Schocks, 2. Stadium der Oligo-Anurie, 3. Stadium der Polyurie, 4. Stadium der Rekonvaleszenz.
Die Ursachen des ANV werden von SARRE in prärenale, renale und postrenale Störungen unterteilt. Pathogenetisch lassen sich zwei Hauptprinzipien abgrenzen: die Nierenischämie und die toxische Nierenschädigung (ROTTER et al. 1962; SARRE 1967). Das gilt sowohl für das sogenannte Nierenschocksyndrom bei Blutverlust, Schock, Hämo- und Myolyse, schweren Traumen und Fettembolien, als auch für die Vielzahl der exogen-toxischen und infektiös-toxischen Nierenschädigungen sowie für das ANV im Verlauf einer andersartigen renalen Erkrankung, so zum Beispiel interstitielle Nephritis und Pyelonephritis sowie Thrombosen und Embolien der Nierengefäße.

b) Pathologisch-anatomisches Substrat und histochemische Veränderungen

Das pathologisch-anatomische Substrat wird nur in den ausgeprägtesten Fällen bestimmt von Epithelnekrosen in den Tubuli. Meist finden sich nur diskrete Veränderungen wie Zylinderbildung, interstitielles Ödem, interstitielle Entzündung und osmotische Nephrose, die auf Ausscheidungsstörungen zurückgeführt werden. Eine bereits intravital

auftretende Schwellung der Epithelien der Tubuli contorti I und II wird als Äquivalent für die gestörte Nierenfunktion angesehen (SHEEHAN und DAVIS 1959; 1960; ZIMMERMANN 1960; BOHLE et al. 1960; BOHLE 1962; SCHUBERT und ZARDAY 1962; JAHNECKE und BOHLE 1963; JAHNECKE et al. 1963; BOHLE und JAHNECKE 1964; BOHLE 1965; ZOLLINGER 1966). Während der polyurischen Phase läßt sich in fast allen Fällen ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes interstitielles Ödem des Nierengewebes nachweisen (RANDERATH und BOHLE 1959; ZOLLINGER 1966).

Die Schwellung der Tubulusepithelien wurde von ROTTER et al. (1962) im Tierversuch nach kurzfristiger Ischämie der Niere elektronenoptisch untersucht. Dabei zeigte sich, daß primär noch während der Ischämie die Mitochondrien anschwollen, wobei die Cristae zerfielen, während der eigentliche Flüssigkeitseinstrom in die Zelle erst etwas später nach Wiedereröffnung des Nierenkreislaufes erfolgte. Die Mitochondrien hatten sich zu diesem Zeitpunkt bereits weitgehend erholt und die Cristae regeneriert. Es wurde deshalb angenommen, daß die einwirkenden Schädlichkeiten beim ANV primär an den Mitochondrien der Hauptstückepithelien angreifen und durch Sauerstoffmangel oder Toxinwirkung die Aerobiose hemmen. Die so hervorgerufene energetische Insuffizienz der Tubulusepithelien zieht ein diffuses Zellödem und - nach Erholung der Mitochondrien - eine vesiculäre Zellschwellung nach sich.
In diesen Versuchen von ROTTER und Mitarbeitern (1962) an Ratten- und Kaninchennieren wurden Zellnekrosen bei reversibler Nierenschädigung nur in den Hauptstücken beobachtet, und zwar um so mehr, je länger die temporäre Ischämie angehalten hatte. Die toten Zellen blieben auffallend lange mit der Basalmembran verkittet. Erst nach drei bis fünf Tagen wurden sie durch Fortsätze der Nachbarzellen aus ihrem Bett herausgehoben. Die Regenerate, zunächst noch flach und wenig differenziert, reiften allmählich zu morphologisch und funktionell vollwertigen Epithelien heran.

Histochemisch fiel ein kontinuierlicher Enzymschwund der Succinatdehydrogenase und der Phosphatase aus den Hauptstückepithelien auf, der bis zum vierten Tag nach der Schädigung anhielt und um so stärker war, je länger die temporäre Ischämie dauerte. Bereits 1955 hatten RICHARDSON PETERS und FARBER an der für 30 Minuten abgeklemmten Rattenniere den Beginn dieses Enzymschwundes nach vier bis fünf Stunden beobachtet. Als Ursache wurde eine postischämische Haft- und Bindungsschwäche der Zellen für bestimmte in der Struktur verankerte Moleküle, unter anderem auch Fermente, angenommen.
Durch Prüfung der Speicherungsfähigkeit erwiesen sich die Haupt- und Mittelstücke als am empfindlichsten gegenüber einwirkenden Schädlichkeiten (ROTTER et al. 1962). Veränderungen der Enzymausstattung in den Tubulusepithelien und Schwund von Zellenzymen nach Ischämie wurden auch angegeben bei SACHS und DUKLAS (1956); ROTTER (1958); LAPP und SCHAFE (1960); MASON und DIERKS (1961); TRUSS (1964); BERGMANN und TRUSS (1964); BERGMANN (1965).

c) Pathogenese

Zur Pathogenese des ANV führt SARRE (1967) folgende These an. Eine renale Ischämie oder toxische Schädigung der Nieren beeinträchtigt in erster Linie die gegenüber Sauerstoffmangel außerordentlich empfindliche Teilfunktion der aktiven tubulären Natriumreabsorption, auf welche allein etwa 75 % des Sauerstoffverbrauches der Niere entfällt. Daraus resultiert ein Anstieg der intratubulären Natriumkonzentration. Nach THURAU und SCHUERMANN (1965) und SCHUERMANN et al. (1966) wird der Kontraktionszustand des Vas afferens des einzelnen Nephrons über die Natriumkonzentration der frühdistalen Tubulusflüssigkeit durch den juxtaglomerulären Apparat wahrscheinlich mit Hilfe des Renin-Angiotensin-Mechanismus gesteuert. Als Folge der Schädigung kommt es in Abhängigkeit des THURAU-Mechanismus und der Blutdrucklage zu einer Reduktion der glomerulären

Filtration und einer völligen Reabsorption des stark verminderten Primärharnes.

4. Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, ob es durch Untersuchung der LDH und ihrer Isoenzyme im Serum und im Urin beim akuten Nierenversagen möglich ist, Aussagen über Art, Lokalisation und Umfang der Schädigung sowie über den weiteren Krankheitsverlauf zu machen.

Krankengut, Methodik, Methodenanalyse

1. Normalfälle und Patienten

a) An einem Kollektiv von 19 gesunden Kontrollpersonen wurden die Normalwerte der Enzymausscheidung und der Isoenzymverteilung im Urin ermittelt.

b) Die Zusammensetzung des Krankengutes läßt sich aus Tabelle 4 ersehen. Nach Möglichkeit wurden Verlaufsbeobachtungen durchgeführt, indem in der akuten Phase täglich, später in mehrtägigen Abständen Urin aufgearbeitet wurde. Im Serum erfolgte die Bestimmung der LDH-Gesamtaktivität und der Isoenzyme durchschnittlich zweimal wöchentlich sowie direkt vor und nach Hämodialysen.

2. Methodik

a) Urin- und Serumaufarbeitung

Frisch aufgefangener Morgenurin (wenn möglich 100 ml) wurde, nach Untersuchung des Sedimentes, zentrifugiert und filtriert. Nach Messung des pH wurde der Urin in Zelluloidschläuchen der Firma Kalle 12 Stunden gegen Leitungswasser dialysiert. Eine danach entnommene Probe diente zur Gesamtaktivitätsbestimmung der LDH. Lag diese über 100 mU/ml, so konnte die elektrophoretische Auftrennung mit diesem Urin direkt durchgeführt werden. Bei geringerer Aktivität mußte vorher die LDH angereichert werden. Anfangs erfolgte die Einengung des Urines in den Dialysierschläuchen durch Verdunstung vor einem Ventilator; später wurde eine von ARONSSON (1957) angegebene und von uns etwas vergrößerte Vakuum-

Tab. 4: Krankengut (Krankenbl.-Nr. s. Einzelbesprechung d. Fälle)

	Name	D i a g n o s e	Untersuchungszeitraum (Tage nach Anuriebeginn)
1.	Bs.,H. 46 J.♂	ANV nach protrahiertem Kreislaufkollaps; Colisepsis.	11, 18 - 31
2.	El.,S. 43 J.♂	Crush-Niere bei Blutungskollaps; Oberschenkelamputation.	3 - 33
3.	Hu.,E. 52 J.♀	ANV nach Kreislaufkollaps bei Typhus abdominalis.	3 - 19
4.	Lö.,F. 46 J.♂	ANV nach Kreislaufkollaps bei rezidivierenden Fieberschüben und Novalginallergie.	4 - 46 101 - 110
5.	Mo.,I. 18 J.♀	Akute Anurie bei akuter Pyelonephritis und Gravidität m. VI.	4 - 10
6.	St.,G. 31 J.♂	ANV nach Schlafmittelintoxikation.	0 - 52
7.	Tr.,M. 62 J.♀	Crush-Niere nach stumpfem Trauma und Laparotomie.	3 - 50
8.	Br.,Ch. 74 J.♂	ANV bei Verdacht auf beiderseitige Nierenarterienthrombose mit einseitiger Restfunktion.	7 - 12 (†)
9.	Pr.,H. 42 J.♂	ANV nach kombiniert medikamentös-alkoholischem Delirium und Dauerschlafbehandlung.	3 - 94 (†)
10.	Bau.,W. 38 J.♂	Crush-Niere nach Unfall; beiderseitige Nierenrindennekrosen.	3 - 16 (†)
11.	Ba.,H. 27 J.♀	ANV bei postpartaler Gestose; Pyelonephritis.	2 - 48 108 - 113
12.	Le.,A. 36 J.♀	ANV bei Pfropfgestose nach Frühgeburt m. VIII; chronische Pyelonephritis.	2, 14, 31
13.	So.,E. 45 J.♀	Oligurie bei akutem Schub einer chronischen Pyelonephritis.	2 - 6 (†)
14.	Wo.,G. 17 J.♀	Akute Anurie bei akutem Schub einer chronischen Pyelonephritis; Nierenaplasie links.	4 - 39, 62
15.	Ha.,F. 54 J.♂	ANV bei postoperativem Kreislaufkollaps und Bronchopneumonie.	1 - 4 (†)
16.	Cz.,L. 48 J.♀	Akute Anurie bei völligem Verschluß der A. renalis bei Einzelniere links.	3 - 25 (†)

Apparatur verwendet. Dabei wird der Urin in einer semipermeablen Kollodiumhülse (Sartorius-Membranfiltergesellschaft Göttingen) gegen destilliertes Wasser in einem Glasbehälter mittels Unterdruck bis zu dem gewünschten Grad eingeengt. (Die Glasapparatur ist jetzt auch als Haltevorrichtung für Kollodiumhülsen von der Sartorius-Membranfiltergesellschaft beziehbar.) Diese Methode war wesentlich zeitsparender, wobei - wie Vergleichsuntersuchungen ergaben - qualitativ keine wesentlichen Unterschiede gegenüber der Ventilatortrocknung bestanden. In dem eingeengten Urin wurde wiederum die LDH-Gesamtaktivität gemessen und anschließend elektrophoretisch das Isoenzymmuster dargestellt. Nach MIYASATO und POLLAK (1966) ist die Konzentrierung von Urin durch Ultrafiltration an Kollodiummembranen die schonendste Methode, um Proteine im Urin für elektrophoretische Zwecke anzureichern.
Bei Auftrennung der LDH in Urinen mit hoher Aktivität, von denen eine Probe nur dialysiert, eine andere zusätzlich noch eingeengt wurde, fanden sich immer übereinstimmende Isoenzymverteilungen.

Von frisch entnommenem venösen Blut des nüchternen Patienten wurde nach Absetzen der Erythrozyten das Serum abgegossen, zentrifugiert und zur Gesamtaktivitätsbestimmung verwendet. Spätestens 48 Stunden nach der Blutentnahme erfolgte die Auftrennung der Isoenzyme.

b) LDH-Gesamtaktivitätsmessung

Die Bestimmung der Gesamtaktivität im Serum und Urin erfolgte im optischen Test nach dem Prinzip von WARBURG (1936), KUBOWITZ und OTT (1943) bzw. WROBLEWSKI und LA'DUE (1955). Die von der LDH katalysierte Hydrierung des Pyruvates zum Laktat benötigt NADH als Wasserstoffdonator (s. Abb. 3 b). Bei der Aktivitätsbestimmung wird die Geschwindigkeit des Pyruvat-Umsatzes pro Zeiteinheit gemessen. Auf Grund der unterschiedlichen Lichtabsorption des NADH gegen-

über dem NAD (das Dihydropyridinsystem besitzt bei 340 nm ein breites Absorptionsmaximum, welches dem Pyridinsystem fehlt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit photometrisch aus der Extinktionsänderung pro Zeiteinheit nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz ermittelt werden (BERGMEYER 1964). Gearbeitet wird dabei unter optimalen Substratkonzentrationen und Coenzym-Überschuß.

Zur Messung der Enzymaktivität benutzten wir die UV-Testkombination der Firma C.F. Boehringer und Söhne GmbH Mannheim zur Bestimmung der Laktatdehydrogenase (TC-G-I; Art.-Nr. 15 977). Die Meßreaktion läuft dabei in Phosphatpuffer bei pH 7,5 ab. Die optimalen Bedingungen und die Konzentrationen der Reagentien wurden von BERGMEYER, BERNT und HESS (1962) für die Bestimmung der Serum-LDH ermittelt und stimmen mit den von GÜTTLER und CLAUSEN (1965) angegebenen Werten für die Untersuchungen im Urin gut überein.

Folgende Lösungen können bei Verwendung der Testpackung durch Zugabe von bidestilliertem Wasser direkt hergestellt werden:

1. 0,0003 M Pyruvat in 0,05 M Phosphatpuffer (KH_2PO_4; K_2HPO_4), pH 7,5.
2. 0,009 M NADH.

In einer Glasküvette von 1 cm Schichtdicke wird zu 3,00 ml der Lösung 1 mit der Pipette 0,05 ml der Lösung 2 gegeben. Nach Zugabe von 0,10 ml Serum oder Urin und Mischen mit einem Plastikspatel wird an einem Photometer die Extinktions-Abnahme pro Minute bei einer Wellenlänge von 366 nm und einer Temperatur von 25° C abgelesen.

Wir führten die Messungen in einem Eppendorf-Photometer mit thermokonstant heizbarem Küvettenhalter und gekoppeltem Schreiber durch. Nach einer Meßdauer von mindestens 10 Minuten wurde die Extinktionsdifferenz pro Minute aus der geschriebenen Kurve ermittelt. Durch Multiplikation dieses Wertes mit dem Faktor 9550 (zusammengesetzt aus dem molaren Extinktionskoeffizienten $3{,}3 \cdot 10^6$ cm^2/Mol von NADH bei 366 nm und der Verdünnung des Serums bzw. Urines im Testansatz) erhielten wir die Aktivität der LDH in Millieinheiten

pro ml Untersuchungsstoff. Dabei wird gemäß der International Union of Biochemistry (Report 1961) die internationale Enzymeinheit definiert als die Enzymmenge, die bei 25° C in einer Minute 1 Mikromol Substrat umsetzt. Eine Millieinheit ist dann gleich 1/1000 internationale Einheit. Alle unsere Aktivitätsangaben wurden in internationalen Millieinheiten gemacht. Der Einfachheit halber haben wir dies auf allen Zeichnungen mit I.E. abgekürzt. Bei sehr hohen Aktivitäten mußte das Serum bzw. der Urin mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und entsprechend das Ergebnis mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert werden. Die LDH-Ausscheidung im Urin bezogen wir auf die 24-Stunden-Menge (Aktivität pro ml multipliziert mit dem Urin-Volumen in 24 Stunden), um vergleichbare absolute Werte zu bekommen.

c) Bestimmung der LDH-Isoenzyme

Die elektrophoretische Auftrennung der LDH-Isoenzyme beruht auf einem Verfahren von WIEME (1959 a und b; 1965), welches modifiziert wurde (FRÖHLICH 1965).

Prinzip:

Als Trägermedium, in welchem die Auftrennung erfolgt, werden Agarplatten als Brücke zwischen zwei getrennte mit Pufferlösung gefüllte Wannen gebracht. Die Verbindung des Agars mit dem Puffer wird durch eintauchende, feuchte Kontaktstreifen hergestellt. In den Wannen befinden sich Elektroden, an die eine Spannung angelegt wird. Bei geschlossenem Stromkreis wandern die Eiweißmoleküle des Untersuchungsmaterials im Agar entsprechend ihrer Ladung und Größe zur Anode oder zur Kathode. Die LDH-Isoenzyme bewegen sich auf Grund ihrer unterschiedlichen negativen Ladungen (s. Tab. 1) verschieden rasch zur Anode. Durch Elektroosmose werden bei der von uns benutzten Methode die Fraktionen IV und V zur Kathode transportiert (WIEME 1965).

Gerät:

Immunelektrophorese-Apparatur von LKB Schweden (in Deutsch-

land bei der Firma Colora-Meßtechnik, Lorch/Württ.).
Elektrophoresepuffer:
Barbital/Barbital-Natrium-Puffer, pH 8,4; Ionenstärke: 0,06 µ. (Der Barbital-Natriumpuffer und der Phosphatpuffer für die Färbelösung wurden nach den Wissenschaftlichen Tabellen der Documenta Geigy, S. 277 angesetzt.)
Trägermedium:
1 %ige Agar-Lösung (Behring-Reinagar) in Elektrophoresepuffer.

Getrockneter Agar wird durch Erhitzen in Elektrophoresepuffer aufgelöst, so daß eine 1 %ige Lösung entsteht (10 mg Agar auf 1 ml Puffer). Noch warm, wird der Agar in LKB-Rahmen auf geschliffene Objektträger (26 x 76 mm) in einer gleichmäßigen Schichtdicke von etwa 1,5 - 2 mm gegossen. Für drei hintereinander liegende Objektträger sind dazu etwa 10 ml Agarlösung notwendig. Nach dem Abkühlen und Festwerden des Agargeles werden in der Mitte der Objektträger quer zum Längsdurchmesser Gräben von etwa 1,5cm Länge und 1 bis 2 mm Breite mit einer heißen Platinklinge ausgehoben. Dort können dann jeweils bis zu 30 µl Untersuchungsmaterial aufgetragen werden. Die fertigen Agarplatten werden im Kühlraum bei + 4° C aufbewahrt und sollten bei der Verwendung nicht älter als 3 Tage sein. In der Elektrophorese-Apparatur von LKB haben 3 Rahmen mit je 6 Objektträgern Platz. Somit können pro Lauf 18 Serum- oder Urinproben aufgetrennt werden.
Die Elektrophorese wurde wegen der Wärmeentwicklung im Kühlraum bei + 4° C durchgeführt. Bei einer Klemmenspannung von 220 V (Spannungsabfall 8 V/cm) floß während der Laufzeit von 4 Stunden ein Strom von 40 bis 60 mA.
Nach Beendigung der Elektrophorese werden die Agarstreifen auf den Objektträgern bei + 37° C unter Lichtabschluß 30 - 120 Minuten gefärbt. Dann werden die Präparate in einem Gemisch aus Essigsäure-Methanol-Aqua dest.(1 : 5 : 5) etwa 12 Stunden fixiert und anschließend im Wärmeschrank bei 37° C getrocknet. Der Agar bildet nun einen dünnen, festen Überzug auf den Objektträgern; damit wird eine einwandfreie Auswertung und Lagerung ermöglicht.

Die Darstellung der LDH-Isoenzymbanden erfolgte nach der Methode von YAKULIS et al. (1962), unter Verwendung der von DEWEY und CONKLIN (1960) angegebenen Substanzen. Eine fast identische Färbelösung wurde auch von VAN DER HELM (1962) verwandt. Zur Färbung von 18 Objektträgern wurde folgende sehr lichtempfindliche Lösung kurz vor Gebrauch angesetzt:

Natriumlaktat 0,5 M	15	ml
Phosphatpuffer ($KH_2PO_4/Na_2HPO_4.2\ H_2O$) 0,1 M pH 6,0	25	ml
Aqua dest.	110	ml
Magnesiumchlorid 0,05 M	1,5	ml
Phenazinmethosulfat	30	mg
Nitroblau-Tetrazoliumchlorid	75	mg
NAD	50	mg
Natriumcyanid 0,1 M	15	ml
End-pH 7,4		

Die bei der Färbung ablaufenden chemischen Reaktionen sind in Abbildung 3 schematisch dargestellt.

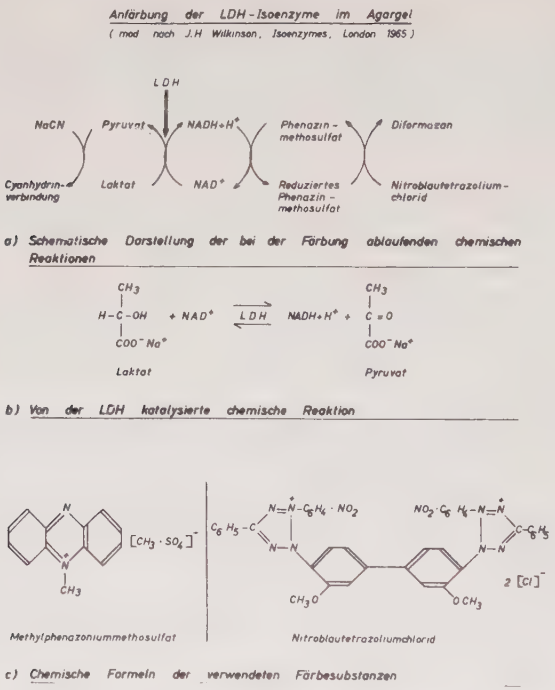


Abb. 3: a) Schematische Darstellung der bei der Anfärbung der LDH-Isoenzyme ablaufenden chemischen Reaktionen.
b) Formelgleichung der von der LDH katalysierten Reaktion.
c) Chemische Formeln der Färbesubstanzen.

Bietet man dem Enzym Laktat als Substrat im Überschuß an, so wird dieses zu Pyruvat oxydiert. Als Enzymaktivator wird Magnesiumchlorid zugesetzt. Mittels NaCN wird das gebildete Pyruvat abgefangen, so daß trotz des pH von 7,4 die Reaktion in dieser Richtung entsprechend der LDH-Aktivität quantitativ abläuft. Außerdem reduziert NaCN die Aktivität anderer NADH verbrauchender Oxydoreduktasen (MARKERT und URSPRUNG 1962). Der freiwerdende Wasserstoff wird über NADH und Phenazinmethosulfat auf ein oxydiertes lösliches, gelbes Tetrazoliumsalz übertragen (Formeln der Substanzen in Abb. 3 c). Als Endprodukt entsteht ein wasserunlöslicher, blauvioletter Diformazan-Komplex, welcher im Agar die einzelnen LDH-Isoenzymbanden markiert.
Die Konzentration des im Agar ausgefallenen Komplexes kann durch Extinktionsmessung bestimmt werden.
Die Auswertung der getrockneten Präparate erfolgte im Zeiss-Extinktionsintegralschreiber II. Aus den aufgezeichneten Kurven und Flächenintegralen sind die einzelnen Isoenzymfraktionen in Relativprozent der Gesamtaktivität abzulesen. Bei bekannter Gesamtaktivität lassen sich ohne weiteres auch die absoluten Werte für die Fraktionen errechnen.

3. Methodenanalyse

a) Streuungsbreite der LDH-Gesamtaktivitätsmessung im Urin

Ein zentrifugierter und filtrierter Urin mit erhöhter Ausgangsaktivität wurde in 14 Einzelportionen aufgeteilt und in jeder die Gesamtaktivität der LDH gemessen. 10 dieser Urinportionen dialysierten wir gegen Leitungswasser und bestimmten anschließend in ihnen erneut die Gesamtaktivität.[1)]

---

1) Alle statistischen Berechnungen erfolgten nach RICHTERICH, R. (1965): Klin. Chemie.

Reproduzierbarkeit:

Gesamtaktivität im Urin ohne Dialyse (n = 14)		Gesamtaktivität im Urin nach Dialyse (n = 10)	
$\bar{x}_1$ =	36,45 mU/ml	$\bar{x}_2$ =	39,35 mU/ml
s_1 =	1,02	s_2 =	2,24
VK_1 =	2,79 %	VK_2 =	5,70 %

Beide Meßreihen wurden nach dem t-Test (Verteilung nach STUDENT) verglichen.
Bei einem t von 2,63 ergab sich für den Freiheitsgrad FG = 22 ein p von $< 0,02$ (2 %).
Im dialysierten Urin war also die Aktivität signifikant höher als im nicht dialysierten Urin. Ob dies auf eine Entfernung spezifischer Hemmsubstanzen (z.B. Harnstoff) zurückzuführen ist, wurde nicht untersucht.

b) Streuungsbreite der LDH-Isoenzymbestimmung im Urin

Die Prüfung der Reproduzierbarkeit der Auftrennungsmethode erfolgte an 18 dialysierten, im Verhältnis von 10 : 1 bis 20 : 1, eingeengten Portionen des gleichen Urins. Es wurden 1800 ml eines 24-Stunden-Sammelurins verwendet, der bei erhöhter LDH-Ausgangsaktivität von 18,6 mU/ml ein vom normalen etwas abweichendes Isoenzymspektrum enthielt. Das Ergebnis ist in Tabelle 5 zusammengefaßt.

Tab. 5: Reproduzierbarkeit der LDH-Isoenzymauftrennung im Urin (n = 18).

LDH-Fraktionen		I	II	III	IV	V
$\bar{x}$	(Rel. %)	39,83	27,55	18,25	7,77	6,58
s	(Rel. %)	2,81	1,43	1,59	1,05	1,18
VK	(%)	7,05	5,19	8,71	13,51	17,93

Zu den Werten in Tabelle 5 muß hinzugefügt werden, daß bei der Einzelmessung einer Auftrennung die Größe jeder Fraktion nur bis zu einer Genauigkeit von ± 0,5 Relativprozent angegeben werden kann. Die Zahlenangaben in der Tabelle mit zwei Stellen hinter dem Komma sind bei der statistischen Berechnung entstanden. Ebenso erklärt sich der scheinbar hohe Variationskoeffizient der Fraktionen IV und V. Bei den niedrigen Anteilen dieser Fraktionen an der Gesamtaktivität wirkt sich hier die Schwankungsbreite der Einzelbestimmung bereits stark aus. Bei höherer Aktivität in diesen Fraktionen, wie es bei unseren Untersuchungen oft der Fall war, wird die Reproduzierbarkeit entsprechend besser.

Die Streuungsbreite der LDH-Auftrennung im Serum war bereits bekannt (FRÖHLICH 1965).

c) Alterung der Urin-LDH

Die Alterung der LDH ist im Serum bereits verschiedentlich untersucht worden. Allgemein gilt für die LDH, daß bei + 4° C aufbewahrte Seren nach drei Tagen etwa 8 bis 10 %, nach acht Tagen etwa 25 % und nach 12 bis 14 Tagen etwa 30 bis 40 % ihrer Aktivität verloren haben (E. SCHMIDT und F.W. SCHMIDT 1963; FEISSLI et al. 1966).
Die Änderung der Aktivität und der Isoenzymverteilung beim Einfrieren und Auftauen wurde besonders von ZONDAG (1963) und CHILSON et al. (1965 a und b) an Gewebs-LDH untersucht. Danach trat beim Einfrieren und Auftauen ein großer Aktivitätsverlust auf, wobei vorwiegend die Fraktionen IV und V in Mitleidenschaft gezogen wurden.
Um über die Alterung der LDH im Urin Aufschluß zu erhalten, bewahrten wir mehrere zentrifugierte, filtrierte und dialysierte Einzelportionen eines Urins mit sehr hoher Ausgangsaktivität (1065 mU/ml)
im Eisschrank bei + 4° C und
in der Tiefkühltruhe bei - 15° C auf.
Wir bestimmten in mehrtägigen Abständen die Gesamtaktivität

und die Isoenzymverteilung. Einmal aufgetaute Urine wurden verworfen.
Wie aus Abbildung 4 hervorgeht, fällt die Aktivität der LDH im Urin bei + 4° C etwa mit der gleichen Geschwindigkeit ab, wie sie für das Serum angegeben wurde. Das Aufbewahren des Urins bei - 15° C erwies sich als völlig unbrauchbar. Bereits der nach vier Tagen wieder aufgetaute Urin enthielt nur noch 18 % der Ausgangsaktivität; nach acht Tagen waren es nur 4 % (Abb. 4).

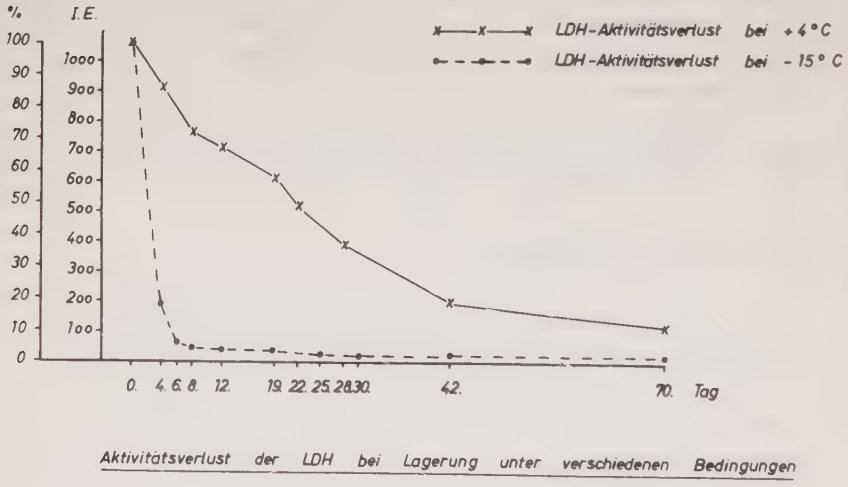


Abb. 4: Aktivitätsabfall der LDH im Urin bei + 4° C und bei - 15° C (eingefroren). (I.E. = internationale Millieinheiten)

Nach Abschluß unserer experimentellen Arbeiten erschien eine Veröffentlichung von PLUMMER und LEATHWOOD (1967), in welcher ähnliche Werte für den Aktivitätsabfall der LDH im Urin angegeben wurden.
Das Verhalten der LDH-Isoenzyme während der Lagerung geht aus Abbildung 5 hervor.

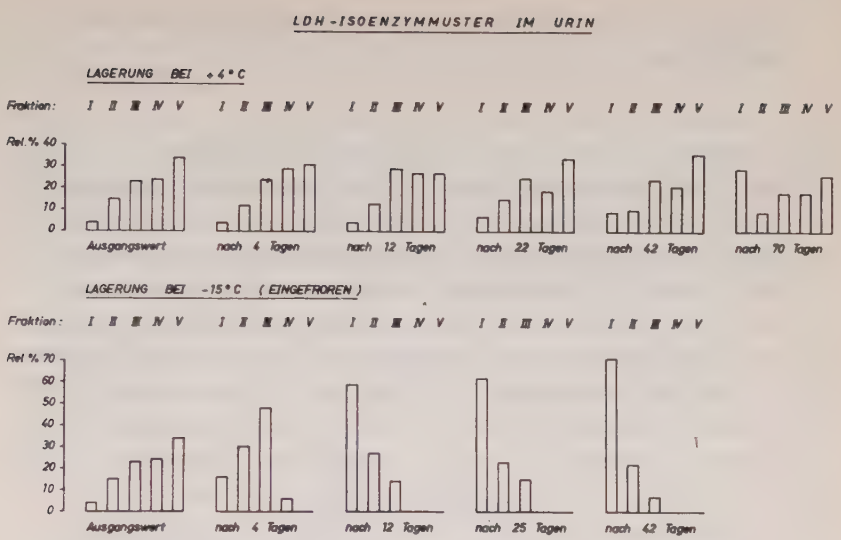


Abb. 5: LDH-Isoenzymmuster während der Lagerung bei + 4° C und - 15° C im Urin.

Im Isoenzymmuster traten bei + 4° C erstmals nach 12 Tagen leichte Änderungen in der V. Fraktion auf, jedoch waren wesentliche Verschiebungen selbst nach 42 Tagen nicht festzustellen. Erst bei der Auftrennung nach 70 Tagen machte sich eine deutliche relative Verstärkung der Fraktion I bemerkbar. Im Gegensatz dazu waren bei - 15° C nach vier Tagen von den Fraktionen IV und V nur noch geringfügige Aktivitätsanteile nachweisbar. Nach 12 Tagen hatte sich das Muster völlig gewandelt; die Hauptaktivität lag nun in der Fraktion I. Diese Befunde stimmen gut mit den Ergebnissen von CHILSON et al. (1965 a und b) überein, wonach beim Einfrieren und Auftauen in Salzlösungen die hybriden Formen der LDH in ihre Untereinheiten aufgespalten und vorwiegend die M-Untereinheiten zerstört werden. Durch Vereinigung der zurückbleibenden Monomeren entstehen dann hauptsächlich anodisch wandernde Fraktionen.

d) Veränderungen des LDH-Isoenzymmusters durch zelluläre Beimengungen zum Urin

Erythrozyten:
Durch Zugabe von isolierten Erythrozyten (gewonnen aus heparinisiertem, venösem Blut einer gesunden Kontrollperson nach Abgießen des Serums und dreimaligem Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung) zu zentrifugiertem und filtriertem Normalurin mit bekannter LDH-Gesamtaktivität wurden vier Verdünnungsstufen hergestellt. Nach Zählung der Zellen pro mm^3 Urin wurde jede Portion 5 Minuten lang kräftig geschüttelt, anschließend ½ Stunde mit einem Magnetrührer durchmischt und 8 Stunden bei + 4° C aufbewahrt. In allen Urinen bestimmten wir nach dieser Zeit erneut die Erythrozytenzahlen. Dann zentrifugierten und filtrierten wir die Portionen und ermittelten die LDH-Aktivität. Die weitere Behandlung entsprach dem üblichen Gang der Einengung und Isoenzymauftrennung. Gleichzeitig wurde eingeengter Ausgangsurin ohne Erythrozytenbeimengung und ein Erythrozytenhämolysat (Hämolyse in Aqua dest.) aufgetrennt.

Ergebnis (Abb. 6):
Die angegebenen Erythrozytenkonzentrationen sind zur Verdeutlichung der Verdünnungsstufen aufgerundet. Die genauen Zellzahlen direkt nach Zugabe der Erythrozyten zum Urin und nach 8 Stunden Inkubation waren folgende (Mittelwerte aus jeweils 4 Zählungen).

	Zellzahl/mm^3	
	sofort	nach 8 Stunden
Urin 1	0	0
Urin 2	135	140
Urin 3	10 650	9 975
Urin 4	105 350	79 225
Urin 5	1 005 000	910 000

Daraus geht hervor, daß maximal 20 % (Urin 4) der zugesetzten Zellen während der 8 Stunden zerstört wurden. Der niedrigsten Erythrozytenzahl (Urin 2, 135 Ery/mm^3) entspricht bei der Sedimentuntersuchung bereits der Befund "massenhaft Erythrozyten pro Gesichtsfeld". (Bei Zentrifugation von 1 ml wären bereits 135 000 Zellen im Sediment, also pro Gesichtsfeld mehrere hundert!). Dabei finden sich lediglich eine Aktivitätssteigerung um 40 % und noch keinerlei Isoenzymveränderungen. Das LDH-Isoenzymmuster der hämolysierten Erythrozyten unterschied sich nur geringfügig in den Fraktionen I und III von dem des Normalurines. Durch Erythrozytenrückstände an der Auftragungsstelle wurde die Fraktion III der hämolysierten Erythrozyten zu hoch bestimmt.

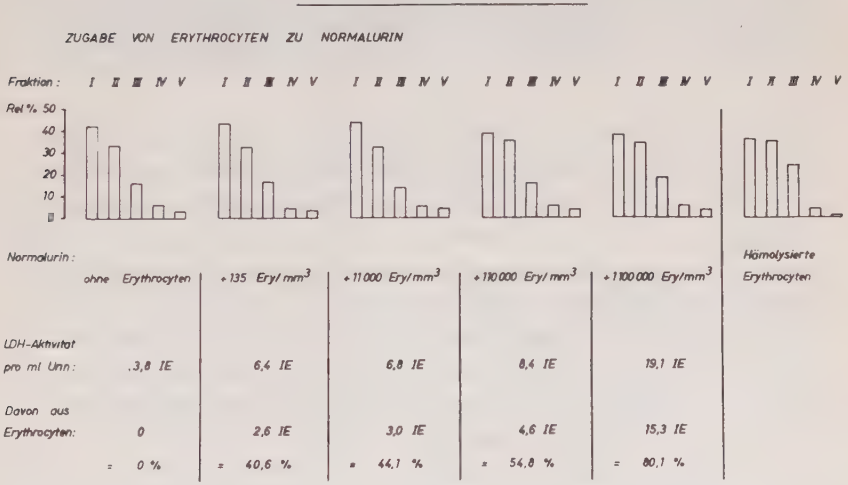


Abb. 6: Verhalten der LDH und ihrer Isoenzyme im Urin bei Zugabe von Erythrozyten in ansteigenden Konzentrationen. (I.E. = internationale Millieinheiten)

Durch den Erythrozytenzusatz zum Urin, der in den höchsten Konzentrationen schon einer Makrohämaturie entsprach, traten keine wesentlichen Änderungen der Isoenzymvertei-

lung auf. Als Zeichen einer Freisetzung von erythrozytärer LDH kann die Annäherung der Fraktion I an die Fraktion II aufgefaßt werden.

Leukozyten:
Aus 50 ml Venenblut einer gesunden, nüchternen Kontrollperson wurden nach Angaben von LÖHR und WALLER (1962) Leukozyten isoliert.

Auffangen des Blutes in silikonisierten Gläschen mit 0,115 M EDTA-MgK_2-Lösung. Sedimentieren bei + 37° C. Abhebern des leukozytenreichen Serums, 5 Minuten zentrifugieren bei + 4° C, 1000 U/min. Zu dem zellulären Rückstand 3 ml 0,83 %ige Ammoniumchloridlösung zur Hämolyse der beigemengten Erythrozyten. Nach 3 Minuten wurde zentrifugiert (+ 4° C, 5 Minuten, 2000 U/min) und das Sediment mit 2 ml Ringer-Phosphat-Glukoselösung aufgenommen. Dreimaliges Waschen in Ringer-Phosphat-Glukoselösung (+ 4° C, 5 Minuten, 2000 U/min). Der Leukozytenrückstand wurde schließlich in 2 ml Ringer-Phosphat-Glukoselösung aufgewirbelt und darin die Zellzahl bestimmt.

Von einer gesunden Normalperson wurde der 24-Stunden-Urin gesammelt. Zu fünf zentrifugierten und filtrierten Urinportionen von je 100 ml wurden aufgeschwemmte Leukozyten hinzugefügt, so daß verschiedene Zellkonzentrationen entstanden. Anschließend wurden die Leukozyten pro mm^3 Urin ausgezählt. In zwei Urinportionen mit hohen Konzentrationen wurden die Leukozyten bei + 4° C cytolysiert (3 x 30 sec. mit dem Ultra-Turrax, Fa. Jahnke und Kunkel, Staufen i. Br.). Alle Urinportionen wurden dann 8 Stunden bei + 37° C im Brutschrank aufgehoben. Nach erneuter Leukozytenzählung wurden die Urinproben einschließlich 2 x 100 ml Ausgangsurin ohne Leukozyten zentrifugiert, filtriert und dialysiert. Jetzt erfolgte die Messung der Gesamtaktivität, die Einengung der einzelnen Portionen und die Auftrennung der Isoenzyme.

Ergebnis (Abb. 7):
Die Leukozytenkonzentrationen in den Urinen, sofort nach Zugabe der Leukozyten und nach 8 Stunden Inkubation, waren

folgende (Mittelwerte aus 4 Zählungen).

	Zellzahl/mm^3 sofort		nach 8 Stunden
Urin 1	0		0
Urin 2	56		57
Urin 3	134		114
Urin 4	393		401
Urin 5	203	cytolysiert	0
Urin 6	434	cytolysiert	0

Eine Verringerung der Leukozytenzahl während der 8-stündigen Inkubation war lediglich bei Urin 3 nachzuweisen. Die niedrigste Leukozytenkonzentration (Urin 2, 56 Leuko/mm^3) entspricht einem Sedimentbefund von mindestens 100 Zellen pro Gesichtsfeld. (Bei Zentrifugation von 1 ml wären 56 000 Leukozyten im Sediment.).

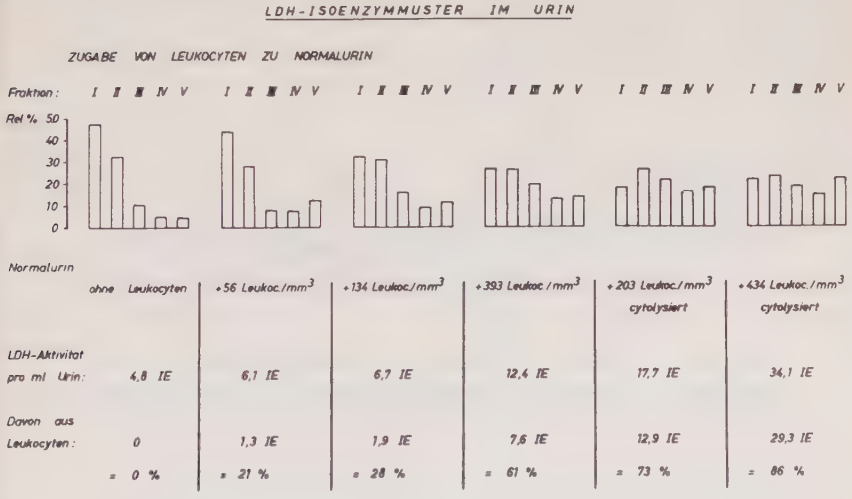
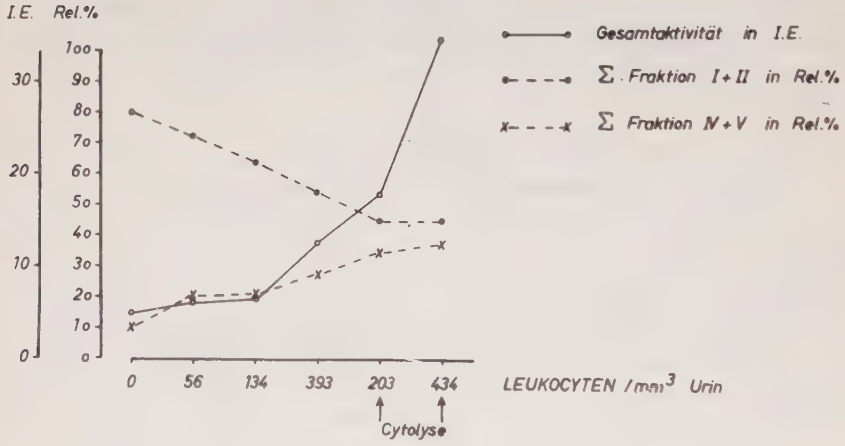


Abb. 7: Verhalten der LDH und ihrer Isoenzyme im Urin bei Zugabe von Leukozyten in ansteigenden Konzentrationen. (I.E. = internationale Millieinheiten)

Mit steigender Leukozytenkonzentration wurde eine Zunahme der Gesamtaktivität deutlich. Die Cytolysierung von 403 000 Leukozyten/ml im Urin (entsprechend etwa 1000 - 3000 Leukozyten pro Gesichtsfeld bei einer Sedimentuntersuchung) führte zu einer Freisetzung von 29,3 mU/ml. Damit war die Gesamtaktivität auf das Siebenfache des Ausgangswertes angestiegen.
Das Isoenzymmuster änderte sich in Abhängigkeit von der Menge der freigesetzten Leukozyten-LDH. Bei vorwiegender Verstärkung der kathodischen Fraktionen IV und V gingen die Fraktionen I und II in ihren relativen Anteilen stark zurück. Diese Veränderungen sind kurvenmäßig in Abbildung 8 dargestellt.



Änderung des relativen Verhältnisses der Isoenzymfraktionen I+II bzw. IV+V bei Zugabe von Leukocyten zu Normalurin (nach 6 Std. Inkubation bei 37°C)

Abb. 8: Darstellung des relativen Anteiles der Fraktionen IV und V bzw. I und II an der Gesamtaktivität der LDH im Urin bei ansteigenden Leukozytenkonzentrationen. (I.E. = internationale Millieinheiten)

Ergebnisse

1. Untersuchung der Normalwerte

a) Serum

Für die LDH-Gesamtaktivität im Blutserum werden bei Verwendung der Testpackung von der Firma Boehringer 195 Milieinheiten pro ml als obere Grenze der Norm angegeben.

Die LDH-Isoenzyme im Serum sind mit der hier angewandten Methode bei früheren Untersuchungen in folgender Verteilung bestimmt worden (FRÖHLICH 1965):

LDH-Fraktionen (Rel. %)	I	II	III	IV	V
$\bar{x}$	35	41,8	9,8	7,2	6,2
s	±4	±4,5	±2,4	±3,1	±2,7

b) Urin

Die LDH-Gesamtausscheidung im Urin pro ml bzw. auf 24 Stunden umgerechnet, sowie die relativen Aktivitätsanteile der Isoenzymfraktionen I bis V gehen aus Tabelle 6 und Abbildung 9 hervor.

Tab. 6: Untersuchungsergebnis der LDH-Gesamtausscheidung und der Isoenzymauftrennungen bei 19 Normalpersonen.

Lfd. Nr.	Name, Alter Geschlecht	LDH im Urin mU/ml	LDH-Ausscheidung (mU/24 Std.)	Isoenzyme Rel. % I	II	III	IV	V
1.	W.V., 25J.m	12,7	14 600	47	31	10	3,5	8,5
2.	H.J., 25J.m	13,7	20 550	45	29	13,5	7,5	5
3.	S.J., 19J.m	11,1	13 875	53	27	10	9	1
4.	T.P., 22J.m	10,9	7 085	41	36	13	9	1
5.	K.W., 22J.m	14,6	13 770	44,5	32	11,5	6	6
6.	E.T., 24J.m	6,1	7 625	47,5	30	16	6	0,5
7.	K.A., 22J.m	9,1	10 465	57,5	23,5	8	7	4
8.	H.P., 24J.m	12,0	12 000	49	27	12	7	5
9.	S.P., 24J.w	5,3	7 950	53	28,5	13	4	1,5
10.	B.H., 24J.m	3,8	5 320	43	31	14	7	5
11.	L.M., 22J.m	9,6	7 680	60,5	21	16	2	0,5
12.	S.H., 28J.m	4,4	4 620	46	36	14	3	1
13.	E.R., 26J.m	4,3	3 655	63	22	9	4,5	1,5
14.	M.W., 27J.m	6,6	9 510	53,5	29	11	4,5	2
15.	S.K., 32J.w	12,7	13 970	46,5	35	14	3,5	1
16.	B.H., 55J.w	9,5	9 025	48	32,5	13	5,5	1
17.	D.A., 32J.w	5,5	7 150	40,5	32	14,5	6	7
18.	H.R., 15J.m	12,8	13 440	51	36	11	2	0
19.	I.H., 20J.m	4,6	5 520	36	31	17	9	7
	$\bar{x}$	8,9	9 884	48,7	30	12,7	5,6	3
	s	±3,7	±4 332	±6,9	±4,5	±2,4	±2,2	±2,6

$\bar{x}$	Rel. %	Summe	I - III	91,4 ± 4,0
		Summe	IV + V	8,6 ± 4,0
$\bar{x}$	Absolutwerte	Summe	I - III	9003 ± 3879
	mU	Summe	IV + V	881 ± 619

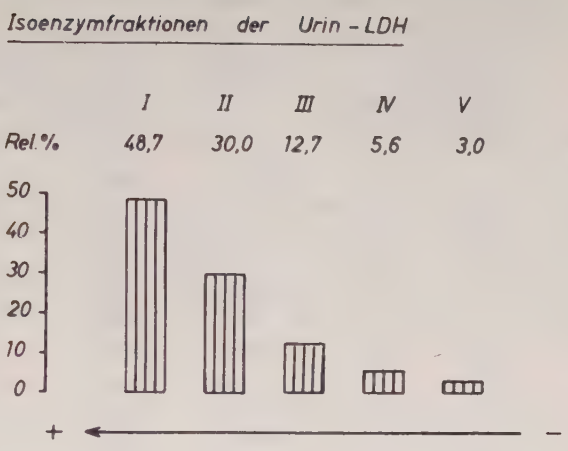


Abb. 9: LDH-Isoenzymverteilung im Normalurin. (Schwankungsbreite s. Tab. 6).

2. Untersuchungen beim akuten Nierenversagen

a) Serum

Bei allen Patienten wurde während des Krankheitsverlaufes wiederholt die Gesamtaktivität und das Isoenzymmuster der Serum-LDH bestimmt.
Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, unterschieden sich die absoluten Werte der SLDH bei der Erstuntersuchung bei den einzelnen Patienten beträchtlich. Berücksichtigt werden muß, daß der Abstand des Untersuchungstermines vom Einsetzen der Oligo- bzw. Anurie nicht immer gleich war.

Tab. 7: Zusammenstellung der LDH-Befunde im Serum bei der Erstuntersuchung nach Beginn des Nierenversagens. Vergleich mit anderen klinischen Daten zur Abgrenzung renal bedingter SLDH-Veränderungen.

Patient	Entnahme d. Serums (Tage nach Einsetzen d.ANV)	Urinvol. ml/24 Std.	SLDH (norm. bis 195 mU/ml)	Anstieg der anodischen SLDH-Fraktionen	
1. Bs.,H.	18	5000	216	+	Hämolyse Ø frischer Herzmuskelschaden !
2. El.,S.	3	300	277	Ø	
3. Hu.,E.	1	30	390	Ø	
4. Lö.,F.	4	700	455	+ !	Hämolyse Ø Herzmuskelschaden Ø
5. Mo.,I.	6	1500	140	+(!)	Hämolyse Ø Herzmuskelschaden Ø
6. St.,G.	0	150	940	Ø	
7. Tr.,M.	3	300	169	Ø	
8. Br.,Ch.	7	60	356	Ø	
9. Pr.,H.	4	370	242	+	Hämolyse (!) nicht sicher auszuschließ Herzmuskelschaden Ø
10. Bau.,W.	4	500	1080	+ !	Hämolyse Ø Herzmuskelschaden Ø
11. Ba.,H.	4	145	265	+	Hämolyse + ! Herzmuskelschaden Ø
12. Le.,A.	13	360	112	Ø	
13. So.,E.	2	600	228	Ø	
14. Wo.,G.	3	400	200	Ø	
15. Ha.,F.	1	15	140	Ø	
16. Cz.,L.	7	0	378	+ !	Hämolyse Ø Herzmuskelschaden Ø

Tab. 8 a): LDH-Gesamtaktivität und -Isoenzyme im Serum bei Patienten mit ANV.
x = Anstieg der anodischen LDH-Fraktionen

Patient	Entnahme d.Serums (Tage n. Einsetzen d. ANV)	SLDH-Ges.-Aktiv. mU/ml	LDH-Isoenzyme (Rel. %) I	II	III	IV	V	
1. Bs.,H.	18. Tag	216	39	42	12	3	4	x
	27. Tag	190	30,5	43	15,5	7,5	3,5	
3. Hu.,E.	3. Tag	390	23	46	16	8	7	
	7. Tag	584	26	42	20	7	5	
4. Lö.,F.	4. Tag	455	32	36	14	8	10	x
	7. Tag	267	33	41	14	6	6	
	13. Tag	165	32,5	39	16,5	9	3	
	27. Tag	196	28	40	23	6	3	
	101. Tag	96	32	42	13	8	5	
5. Mo.,I.	5. Tag	140	31	32,5	26,5	4	6	(x)
	9. Tag	156	28	36,5	20	6	9,5	
6. St.,G.	1. Tag	670	25	33	26	5	11	
	3. Tag	875	30	46	20	2,5	1,5	
	4. Tag	700	29	49	19	2	1	
	5. Tag	770	31	46	13	5	5	
	7. Tag	925	33	39	19	5	4	
	9. Tag	276	32	45	14	4	5	
	15. Tag	181	28	43	17	5	7	
	25. Tag	188	29	38	23,5	6	3,5	
8. Br.,Ch.	7. Tag	356	21	45	15	11	8	
	9. Tag	1275	23,5	38,5	19,5	11	7,5	
	10. Tag	865	24	35,5	22,5	12	6	
9. Pr.,H.	4. Tag	242	44	38	11,5	3,5	3	x
	36. Tag	187	26	37	18	13	6	
	62. Tag	192	29	44	16	7	4	
10. Bau.,W.	4. Tag	1080	39	41	15	2	2	x
	10. Tag	845	42	42	11	1,5	3,5	x
11. Ba.,H.	4. Tag	265	42	41	12	2,5	2,5	x
	8. Tag	216	35	42	18	3	2	

Tab. 8 b): LDH-Gesamtaktivität und -Isoenzyme im Serum bei Patienten mit ANV.
x = Anstieg der anodischen LDH-Fraktionen

Patient	Entnahme d.Serums (Tage n. Einsetzen d. ANV)	SLDH-Ges.-Aktiv. mU/ml	LDH-Isoenzyme (Rel. %) I	II	III	IV	V	
15. Ha.,F.	1. Tag	140	25,5	33	24,5	6,5	10,5	
	2. Tag	278	26	32,5	24,5	7,5	9,5	
	3. Tag	309	20,5	30	29,5	9	11	
16. Cz.,L.	7. Tag	378	30,5	31,5	28,5	5,5	4	x
	8. Tag	310	36,5	36	16,5	6	5	x
	9. Tag	153	37	39	13	7	4	x
	10. Tag	150	36,5	34,5	16	7,5	5,5	x
	16. Tag	-	31,5	38,5	13	8	9	
	18. Tag	329	35	38	13,5	7	6,5	
	23. Tag	325	31,5	37,5	13,5	9,5	8	

Die bei einer renalen Parenchymschädigung zu erwartenden Veränderungen der Serum-LDH-Isoenzyme (absoluter und relativer Anstieg der anodischen Isoenzymfraktionen, besonders der Fraktion I) fanden sich bei 7 der 16 Fälle (Tab. 7, 8 a und b). Lediglich in 3 Fällen konnte nach Berücksichtigung der weiteren klinischen und biochemischen Befunde der SLDH-Anstieg ursächlich mit dem Untergang von Nierenparenchym in Zusammenhang gebracht werden (s. Diskussion).

In den Tabellen 8 a) und b) sind ein Teil der Ergebnisse der LDH-Isoenzymauftrennungen im Serum angegeben. Bei den oben erwähnten 7 Patienten sind die fraglich renal bedingten Veränderungen der SLDH mit einem x gekennzeichnet. Einige Werte aus dieser Tabelle werden später noch zum Vergleich mit den entsprechenden Urinauftrennungen herangezogen.

b) Urin

Gruppeneinteilung:

Urinuntersuchungen führten wir bei 15 Patienten durch (Tab. 4). Von Patient Ha. F. (15) konnte nur einmal Urin aufgetrennt werden bevor er verstarb, so daß keine Aussage über den Verlauf gemacht werden kann. Patientin Cz. L. (16) war bis zum Todestag total anurisch, so daß eine LDH-Bestimmung im Urin nicht möglich war.
Bei 14 Fällen zeichneten sich auf Grund der Verlaufsbeobachtungen der Isoenzymmuster vier verschiedene Gruppen ab (Abb. 10).

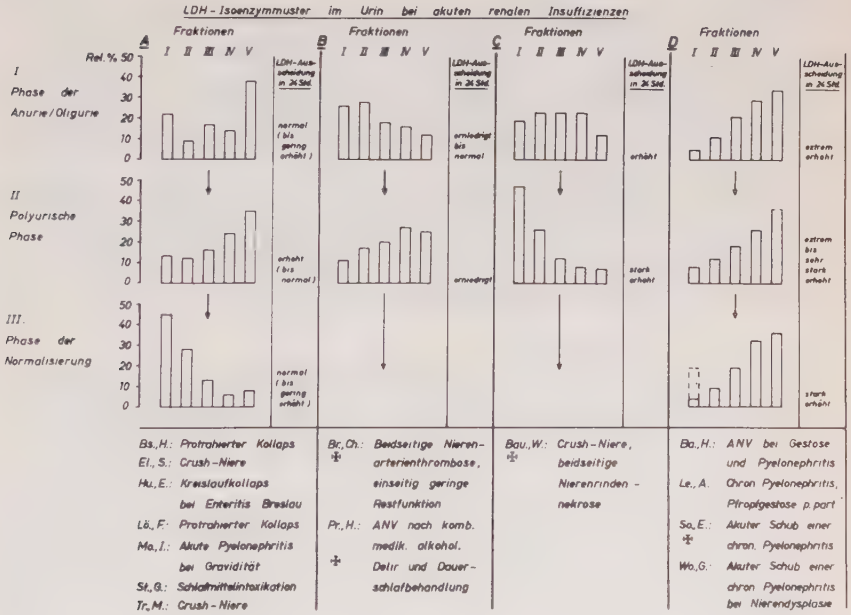


Abb. 10: Einteilung der untersuchten Patienten mit akuten renalen Insuffizienzen in Gruppen auf Grund der Verlaufsbeobachtungen der LDH-Isoenzymmuster im Urin.

Gruppe A (7 Patienten)
Die LDH-Gesamtausscheidung in 24 Stunden war während des ganzen Untersuchungszeitraumes (bis auf eine Ausnahme, Bs. H.) normal bis leicht erhöht. In der Phase der Anurie bzw. Oligurie zeigte sich eine relative und absolute Zunahme der Fraktionen IV und V. Das Maximum der LDH-IV- und LDH-V-Ausscheidung wurde in den ersten Tagen der polyurischen Phase spätestens bis zum Höhepunkt der Urinproduktion erreicht. Mit Normalisierung der Harnmengen waren die Fraktionen I, II und III wieder vermehrt nachweisbar, bei Rückgang der Fraktionen IV und V. Schließlich entsprach das Isoenzymmuster fast völlig den oben angegebenen Normalwerten.

Gruppe B (2 Patienten)
Die LDH-Gesamtausscheidung in 24 Stunden war normal bis erniedrigt. In der anurisch-oligurischen Phase beobachteten wir eine Vermehrung der Fraktionen IV und V, welche zusammen jedoch höchstens 30 % der Gesamtaktivität ausmachten. Im weiteren Verlauf trat eine eigentliche Polyurie nicht ein, die Urinmenge lag meistens um 500 - 800 ml oder darunter. Bei den Isoenzymen verschob sich der Schwerpunkt immer mehr in Richtung der kathodischen Fraktionen unter Abschwächung der Fraktionen I und II.

Gruppe C (1 Patient)
Die Gesamtaktivität im 24-Stunden-Urin war deutlich erhöht. Im oligurischen Stadium ließen sich im Urin alle 5 Fraktionen fast gleichmäßig nachweisen; im Vergleich zum Normalurin fiel eine Abschwächung der Fraktion I und eine Verstärkung der Fraktionen IV und V auf. Mit Einsetzen der Polyurie änderte sich die Isoenzymverteilung wesentlich; es bildete sich ein fast mit dem Nierengewebe identisches Muster heraus.

Gruppe D (4 Patienten)
Im Vordergrund stand hier eine extreme Steigerung der LDH-Gesamtaktivität im Urin, mit überaus stark ausgeprägten

Isoenzymfraktionen IV und V. Während die LDH-Ausscheidung mit Besserung des Krankheitsbildes rückläufig war, ohne jedoch normale Werte zu erreichen, traten im Isoenzymmuster keine eindeutigen Veränderungen auf. Lediglich bei einer Patientin (Ba. H.) kam es vorübergehend zu einer Abschwächung der Fraktionen IV und V.

Kasuistik und Ergebnisse der einzelnen Patienten:

(Alle Zeitangaben beziehen sich auf Tage nach Einsetzen des Nierenversagens.)

Gruppe A

1. Bs., H. ♂ 46 J. (Krankenblatt-Nr. 15 652)

Diagnose: Akutes Nierenversagen unter protrahiertem Kreislaufkollaps bei Colisepsis, ausgehend von einem periurethralen Abszeß. Verdacht auf Sanarelli-Swartzmann-Syndrom.

Anamnese: Im Krieg Steckschuß in der Gegend der linken Niere mit Ureterverletzung, die zu einer Stenose geführt hat. Seitdem Neigung zu linksseitigen Nierenaffektionen. Jetzt Erkrankung mit hohem Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfällen und Bewußtlosigkeit. "Mehrere Stunden" anhaltender Kreislaufkollaps; anschließend Oligurie mit Rest-N-Erhöhung.

Befund bei der Aufnahme: Leichte Trübung des Sensoriums, schlechter AZ. Flächenhafte Blutungen im Bereich der Haut und Schleimhäute. Leber 3-4 QF vergrößert; Subikterus. Cor und Pulmo o.B. RR 160/70 mm Hg. Nierenlager beiderseits klopfempfindlich. Temperatur 38,6° C.

Laborwerte bei der Aufnahme: Hb 9,2 g%; Ery 2,8 Mill/mm^3; Reti 23 ‰; Leuko 6950 mm^3; BSG 54/95 mm n.W.
Kreatinin 18,4 mg%; Harnstoff 438 mg%; Kalium 4,9 mval/l.
Säure-Basen-Verhältnisse im Blut: noch kompensierte metabolische Azidose; Haptoglobin 160 mg%.
Urinbefund: Spez. Gew. 1013; Ew. + ; Sed: Makrohämaturie, massh. Leuko.

Verlauf des ANV (s. Abb. 11):

Anurie/Oligurie:	1. - 10. Tag
Polyurie:	11. - 30. Tag
Hämodialyse am:	9. - 10. Tag

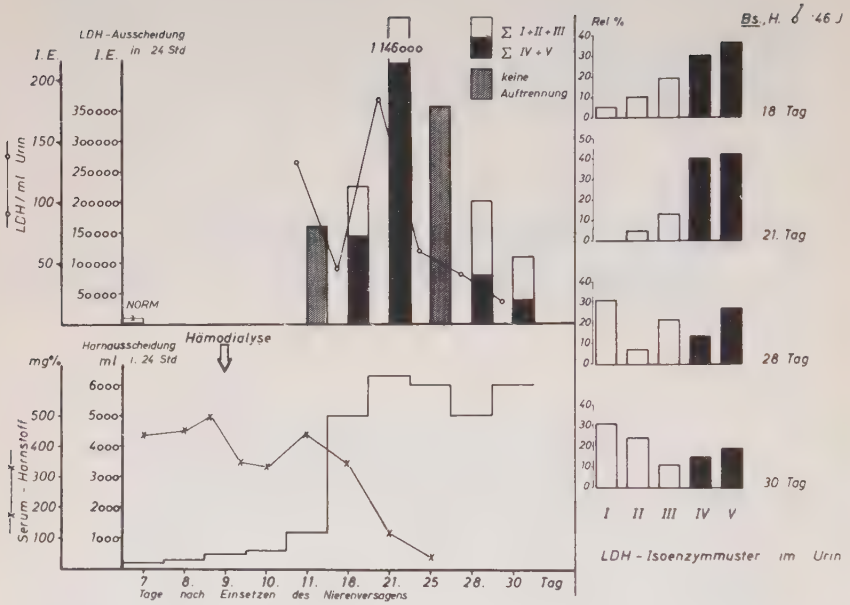


Abb. 11: Verlaufsbeobachtung bei Bs., H.

Nierendiagnostik:

9. Tag Röntgenuntersuchung: retrogrades Pyelogramm o.B. Nierenleeraufnahme: metalldichter Projectilschatten i.H. der li. lliosacralfuge, sonst o.B.
63. Tag Phenolrottest: 14 % (20 ml).
13. Tag Mittelstrahlurin: Strept. faec. und E. coli.
28. Tag Mittelstrahlurin: Strept. faec. und Bact. proteus.
33. Tag Mittelstrahlurin: Strept. faec. und Bact. proteus.

Urinbefunde:

11. Tag: Ew. (+); massh. Leuko, massh. Platten-Epith.
18. Tag: Ew. opal; 0-1 Ery, 10-20 Leuko.
25. Tag: Ew. (+); viele Leuko, Bakt. ++.
30. Tag: Ew. (+); 1-2 Leuko, 1-3 Epith., Bakt. +.

Besonderheiten im klin. Verlauf:
12. Tag Pneumonie im li. Unterlappen.
27. Tag Schüttelfrost mit hohen Temperaturen, Scrotalödem; Druckschmerz am Damm.
33. Tag Phlegmonöses Infiltrat in der li. Leiste auf den Damm übergreifend; arterielle und venöse Blutkulturen: Escherichia coli.
Verlegung in die Chirurgische Klinik: Eröffnung eines periurethralen, tiefgreifenden Abszesses mit Colieiter.

Untersuchung der LDH und der Isoenzyme im Urin:
s. Verlaufskurve (Abb. 11)
Keine Bestimmung in der anurisch-oligurischen Phase. In der polyurischen Phase am 11. Tag stark erhöhte LDH-Gesamtausscheidung, die am 21. Tag ihr Maximum erreichte und dann wieder abfiel.
In der Isoenzymverteilung bestanden am 18. und 21. Tag die ausgeprägtesten Veränderungen mit extremer Vermehrung der Fraktionen IV und V, bei völliger Umkehr des Isoenzymmusters im Vergleich zu normalen Verhältnissen. Am 28. und 30. Tag waren eine deutliche Tendenz zur Normalisierung sichtbar bei gleichzeitiger Abschwächung der Fraktionen IV und V.
Weitere Untersuchungen konnten wegen Verlegung des Patienten nicht durchgeführt werden.

2. El., S. ♂ 43 J. (Krankenblatt-Nr. 17 884)

Diagnose: Akutes Nierenversagen nach Blutungskollaps infolge Sägeverletzung des rechten Oberschenkels. Amputation des rechten Beines.

Anamnese: Keine Nierenerkrankung bekannt.
Nach der Wundversorgung kam es zu einer starken Nachblutung und einem langdauernden Kreislaufkollaps. Urinmenge in den folgenden 24 Stunden 50 ml.

Befund bei der Aufnahme: Reduzierter AZ. Zustand nach Oberschenkel-Amputation rechts. Keine Ödeme. Sonstiger Organbefund o.B. RR 140/100 mm Hg.

Laborwerte bei der Aufnahme: Hb 7,5 g%; Ery 2,7 Mill/mm^3; HK 28 %; Reti 22 %o; Leuko 12.150 mm^3.
Kreatinin 8,3 mg%; Harnstoff 136 mg%; Kalium 5,7 mval/l.

Normale Säure-Basen-Verhältnisse im Blut. Freies Hämoglobin im Serum: 1,0 mg%. Bilirubin 0,7 mg%.
Urinbefund: Spez. Gew. 1018; Ew. + ; Sed: 2-8 Leuko, vereinzelt gran. Zylinder, Hefen.

Verlauf des ANV (s. Abb. 12):

Anurie/Oligurie:	1. - 5.	Tag
Polyurie:	6. - 27.	Tag
Hämodialyse am:	4.	Tag

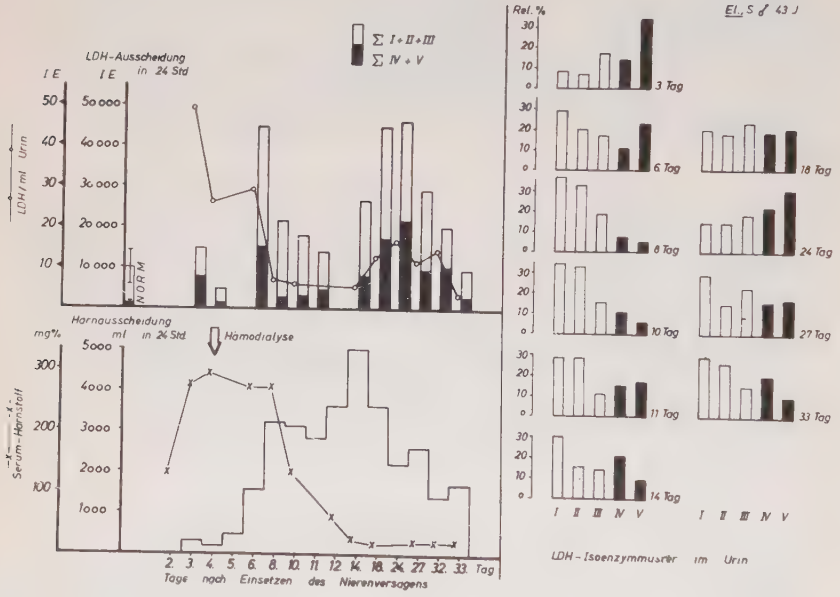


Abb. 12: Verlaufsbeobachtung bei El., S.

Nierendiagnostik:

4. Tag Isotopennephrogramm: tubuläre Aufstauung oder Konzentrierung des Hippurans in den Parenchymzellen. Befund wie bei Abflußstörung und gleichzeitigem Parenchymschaden.
12. Tag Katheter-Urin: steril.
13. Tag Katheter-Urin: steril.

27. Tag Phenolrottest: 26 % (250 ml).
32. Tag Clearance: C_{PAH}: 572 ml/min = 127 % d.N.,
C_{In}: 75 ml/min = 77 % d.N., FF: 13 %.
33. Tag i.v. Pyelogramm o.B.
35. Tag Nierenbiopsie: Punktat ohne path. Befund, keine Zeichen des ANV mehr.

Urinbefunde:
3. Tag: Ew. + ; 2-8 Leuko, vereinzelt gran. Zylinder.
11. Tag: Ew. Ø ; 2-4 Leuko, 1-4 Epith.
14. Tag: Ew. opal; 0-2 Leuko, 0-2 Epith.
27. Tag: Ew. opal; 12-13 Leuko, 3-4 Epith.
33. Tag: Ew. Ø ; 2-4 Ery, 0-2 Leuko, vereinzelt Epith.

Besonderheiten im klin. Verlauf:
10. Tag Hohe septische Temperaturen mit ausgeprägter Leukozytose.
11. Tag Röntgenologisch eine interstitielle Pneumonie nachgewiesen. Blutkulturen steril.
18./19. Tag Entfieberung; subfebrile Temperaturen bis zum 24. Tag.
25. Tag Röntgenologisch Pulmo o.B.

Untersuchung der LDH und der Isoenzyme im Urin:
s. Verlaufskurve (Abb. 12)
In der Phase der Anurie/Oligurie ließ sich bei normaler LDH-Gesamtausscheidung im Urin am 3. Tag ein völlig pathologisches Isoenzymmuster mit relativer und absoluter Verstärkung der Fraktionen IV und V feststellen. Mit Einsetzen der Polyurie stieg die Gesamtaktivität an; die Größe der Isoenzymfraktionen I - III nahm relativ und absolut zu, es bestand aber weiterhin eine deutliche Betonung von IV und V. Die Tendenz zur Normalisierung des Musters hielt bis zum 10. Tag an. Vom 11. Tag an fand man wieder eine Zunahme der kathodischen Fraktionen mit Abnahme der anodischen Fraktionen. Diese Entwicklung erreichte ihren Höhepunkt am 24. Tag; das Isoenzymmuster entsprach jetzt fast wieder demjenigen des 3. Tages. Die Gesamtausscheidung im Urin war auf das Fünffache des Normalen erhöht. (Im klinischen Verlauf interstitielle Pneumonie vom 10. - 24. Tag.).
Vom 27. Tag an war die LDH-Ausscheidung in 24 Stunden im Urin rückläufig. Bei den Isoenzymen fiel eine Verstärkung der Fraktionen I und II bei Abnahme von IV und V auf. Eine völlige Normalisierung war bei der letzten Bestimmung am

32. Tag noch nicht erreicht.

3. Hu., E. ♀ 52 J. (Krankenblatt-Nr. 16 365)

Diagnose: Akutes Nierenversagen nach Kreislaufkollaps bei Enteritis Breslau. Dauerausscheider.

Anamnese: Ohne Besonderheiten.
Jetzt akute Erkrankung mit Schüttelfrost, Fieber, Brechdurchfall, Exikose und Kreislaufkollaps (Dauer nicht bekannt).

Befund bei der Aufnahme: Schlechter AZ und EZ. Bewußtsein klar. Mäßiger Hautturgor. Pulmo und Cor o.B. Leber und Milz nicht palpabel. Nierenlager beiderseits druckempfindlich. RR 150/80 mm Hg.

Laborwerte bei der Aufnahme: Hb 9,7 g%; Ery 3,3 Mill/mm^3; Reti 15 ‰; Leuko 7200 mm^3. Kreatinin 12,6 mg%; Harnstoff 336 mg%; Kalium 3,8 mval/l; Serumeiweiß 6,4 g%; Gamma-Globulin-Erhöhung; Haptoglobin 304 mg%. Urinbefund (Blasenkatheter): Ew. opal; Sed: massh. Ery,6-10 Leuko, 0-2 Epith.

Verlauf des ANV (s. Abb. 13):

Anurie/Oligurie:	1. - 11.	Tag
Polyurie:	ab 12.	Tag
Hämodialyse am:	7.	Tag

Nierendiagnostik:

4. Tag	Röntgen: retrograde Pyelographie links o.B.
	Cystoskopie: Gefäßinjektion der Blasenschleimhaut.
Nach ½ Jahr	Kontrolle:
	Nierenbiopsie: herdförmige, nicht mehr frische interstitielle Nephritis bei Zustand nach ANV.
	Konzentrationsfähigkeit des Urins unter 1010.
	Clearance: C_{PAH}: 261 ml/min = 63 % d.N.,
	C_{In}: 56 ml/min = 66 % d.N., FF: 21 %.

Urinbefunde: (Blasenkatheter bis zum 9. Tag)

3. Tag:	Ew. opal; massh. Ery, 6-10 Leuko, 0-2 Epith.
4. Tag:	Ew. opal; 15-19 Ery, 2-4 Leuko, vereinzelt Epith.
10. Tag:	Ew. ++ ; 10-12 Ery, 1-2 Leuko, Epith., Bakt. + .
12. Tag:	Ew. + ; Ery-Zylinder, 0-2 Leuko, vereinzelt Epi.

Besonderheiten im klin. Verlauf:

7. Tag	Im Stuhl und Urin Salmonella typhimurium nachgewiesen.
8. Tag	Exanthem auf Paraxin.
19. Tag	Urticarielles Exanthem. Weiter Salmonellen nachgewiesen.
31. Tag	Erneut Salmonellen, Salmonellen-Dauerausscheider.
5. Tag	EKG; V.a. Innenschichtschaden am re. Ventrikel.

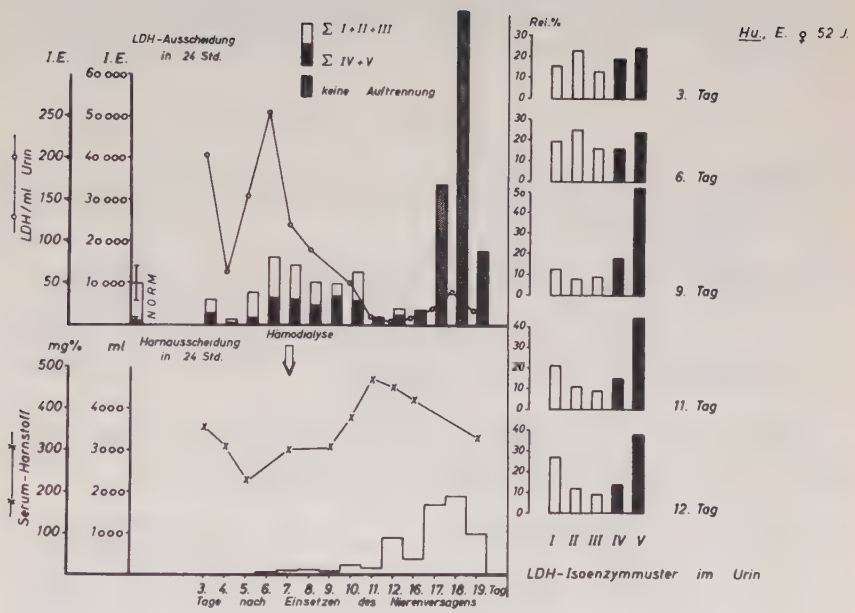


Abb. 13: Verlaufsbeobachtung bei Hu., E.

Untersuchung der LDH und der Isoenzyme im Urin:
s. Verlaufskurve (Abb. 13)
In der Phase der Anurie/Oligurie blieb die Gesamtaktivität der LDH im Urin weitgehend normal. Im Isoenzymmuster fiel eine Nivellierung der Fraktionen auf, wobei Fraktion I bis zum 7. Tag kleiner als Fraktion II war und der Anteil der Fraktionen IV und V an der Gesamt-LDH anfänglich fast 50 % betrug. Mit Einsetzen der Harnproduktion stieg die Gesamtausscheidung stark an. Ab dem 9. Tag, bei noch stark eingeschränkter Harnmenge, trat eine Änderung der relativen

Größe der Fraktionen I, II und III untereinander auf; weiterhin blieben aber die Fraktionen IV und V dominierend. Bei Salmonellen-Ausscheidung war eine Einengung des Urins nicht möglich, so daß weitere LDH-Bestimmungen unterbleiben mußten.

4. Lö., F. ♂ 46 J. (Krankenblatt-Nr. 16 587)

Diagnose: Akutes Nierenversagen nach Kreislaufkollaps bei Novalginallergie und Erbrechen. Rezidivierende Fieberschübe unklarer Genese.

Anamnese: Seit 1 ½ Jahren im Abstand von 2-4 Wochen anfallsweise auftretende Schmerzen, die von den Oberschenkeln in den Unterbauch ziehen. Gleichzeitig Schüttelfrost und Temperatur-Anstieg. Nach einigen Stunden Erbrechen und Temperatur-Abfall. Bei erneutem Anfall Novalgininjektion; danach Kreislaufkollaps und Anurie.

Befund bei der Aufnahme: Reduzierter AZ. Keine Ödeme. Pulmo o.B. Cor: Systolicum mit p.m. Herzspitze. RR 170/90 mmHg. Sonst kein path. Organbefund.

Laborwerte bei der Aufnahme: Hb 10,5 g%; Ery 3,15 Mill/mm³; Reti 7 ‰; Leuko 8400 mm³; Diff.-BB: Linksverschiebung; BSG 26/51 mm n.W. Kreatinin 13,8 mg%; Harnstoff 270 mg%; Kalium 5,2 mval/l; Bilirubin 2,9 mg%; Serumeisen 87 gamma%; Serumenzyme: GOT 9 mU/ml; GPT 21 mU/ml; CPK 0,1 mU/ml; Aldolase 11,4 mU/ml. Urinbefund: Spez. Gew. 1010; Ew. opal; Sed: 7-10 Ery, 1-2 Leuko, 0-2 Epith.

Verlauf des ANV (s. Abb. 14):

Anurie/Oligurie:	1. - 5. Tag
Polyurie:	6. - 35. Tag
Normale Harnproduktion	ab 35. Tag
Hämodialyse:	Ø

Nierendiagnostik:

18. Tag	Mittelstrahlurin: steril. Keine Röntgenuntersuchung.
90. Tag	Phenolrottest: 17,5 % (45 ml).
99. Tag	Phenolrottest: 17,5 % (45 ml).
90. Tag	Maximale Konzentrationsfähigkeit des Urins 1020.
98. Tag	Mittelstrahlurin: steril.
105. Tag	i.v. Pyelogramm: o.B.

Urinbefunde:

4. Tag:	Ew. opal; 7-10 Ery, 1-2 Leuko, 0-2 Epith.
7. Tag:	Ew. 0,2 ‰ Esbach; 9-12 Ery, 0-3 Leuko.
10. Tag:	Ew. opal; 10-15 Ery, 1-2 Leuko, Epith.
13. Tag:	Ew. Ø ; 0-2 Ery, 0-3 Leuko, vereinzelt Epith.
18. Tag:	Ew. Ø ; 1-2 Ery, 0-1 Leuko.

Bei allen weiteren Untersuchungen waren die Urinsediment-befunde stets unauffällig.

Besonderheiten im klin. Verlauf:
Am 5. Tag Symptome der Überwässerung mit Somnolenz und beginnendem Lungenödem.
Im EKG bis zum 10. Tag absolute Arrhythmie.

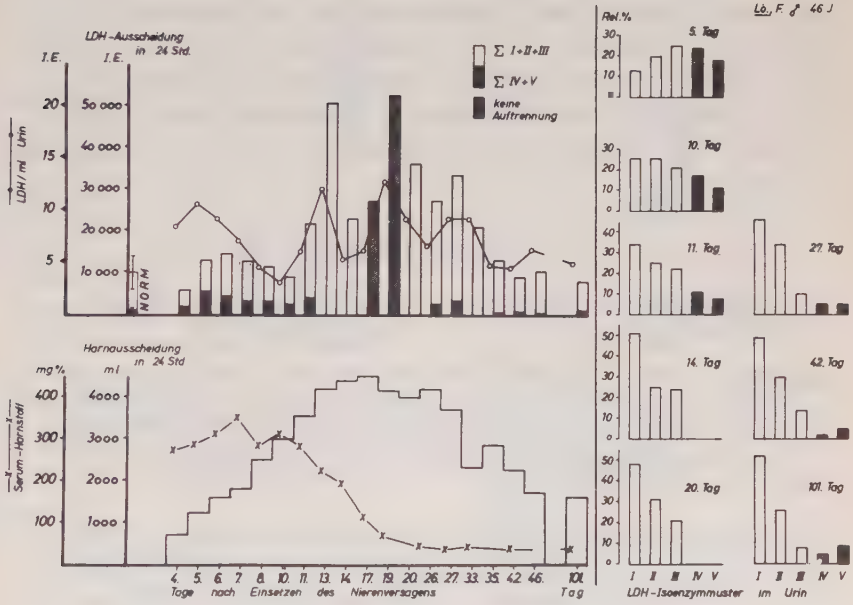


Abb. 14: Verlaufsbeobachtung bei Lö., F.

Untersuchung der LDH und der Isoenzyme im Urin:
s. Verlaufskurve (Abb. 14)
In der oligurischen Phase wurde bei normaler LDH-Gesamtausscheidung im Urin ein atypisches Isoenzymmuster mit dem Maximum in Fraktion III und gleichmäßigem Abfall zu den Fraktionen I bzw. V (sogenannter Intermediärtyp) beobachtet.

Die höchste Ausscheidung der Fraktionen IV und V erfolgte am 5. Tag.
Vom 6. Tag an war relativ eine Abschwächung der kathodischen Isoenzyme festzustellen. In den Fraktionen I - III war eine zunehmende Normalisierung zu erkennen. Die 24-Stunden-Ausscheidung der LDH überschritt am 11. Tag die obere Grenze der Norm und erreichte ihr Maximum am 13., 18. und 19. Tag. Zwischen dem 13. und 21. Tag ließen sich die Fraktionen IV und V im Urin nicht mehr nachweisen. Ein völlig normales Muster erschien am 26./27. Tag im Urin und blieb bei allen späteren Untersuchungen - auch bei einer Kontrolle nach 3 Monaten - im wesentlichen unverändert. Die Gesamtaktivität erreichte am 35. Tag ihren Normalwert.

5. Mo., I. ♀ 18 J. (Krankenblatt-Nr. 16 843)

Diagnose: Akute Anurie bei akuter Pyelonephritis und Gravidität mens VI.

Anamnese: Keine vorhergegangenen Nierenerkrankungen. 7 Tage vor Beginn der Anurie plötzlich mit hohem Fieber und Kreuzschmerzen erkrankt. Nahm in den folgenden Tagen keine Flüssigkeit zu sich. In auswärtigem Krankenhaus am 2. Tag nach Anuriebeginn 30 ml Urin in 24 Stunden, am 3. Tag 120 ml in 24 Stunden.

Befund bei der Aufnahme: Etwas eingeschränkter AZ. Keine Oedeme. Gravidität mens VI. Pulmo o.B., Cor: Systolicum über ERB und Carotiden. RR 120/60 mm Hg. Nierenlager beiderseits klopfschmerzhaft. Sonst kein path. Organbefund.

Laborwerte bei der Aufnahme: Hb 9,7 g%; Ery 3,4 Mill/mm^3; HK 34 %; Reti 10 ‰; Leuko 7650 mm^3; Diff.-BB: leichte Linksverschiebung. Kreatinin 8,8 mg%; Harnstoff 138 mg%; Harnsäure 34 mg%; Kalium 4,4 mval/l; Säure-Basen-Verhältnisse im Blut: noch kompensierte metabolische Azidose; Bilirubin 0,1 mg%. Urinbefund: Spez. Gew. 1014; Ew. (+); Sed: massh. Leuko, massh. Platten-Epith.

Verlauf des ANV (s. Abb. 15):
Anurie/Oligurie: 1. - 5. Tag
Polyurische Phase: nicht ausgeprägt; es werden vom 6. Tag an normale Mengen Urin produziert.

Nierendiagnostik:
4. Tag Katheter-Urin: steril. (?)

Urinbefunde:
4. Tag: Ew. 0,1 ‰ Esbach; massh. Leuko, massh. Platten-Epi.
5. Tag: Ew. + ; 3-4 Ery, zahlreiche Leuko, 6-12 Epith.
6. Tag: Ew. Ø ; 0-3 Ery, zahlreiche Leuko, zahlreiche Epith.
9. Tag: Ew. opal; 20-30 Leuko, viele Epith. (30-40 Platten-Epith. und 5-10 Rund-Epith.), 0-1 hyaline Zylinder.

Besonderheiten im klin. Verlauf:
Patientin wird am 11. Tag in das Heimatkrankenhaus verlegt.

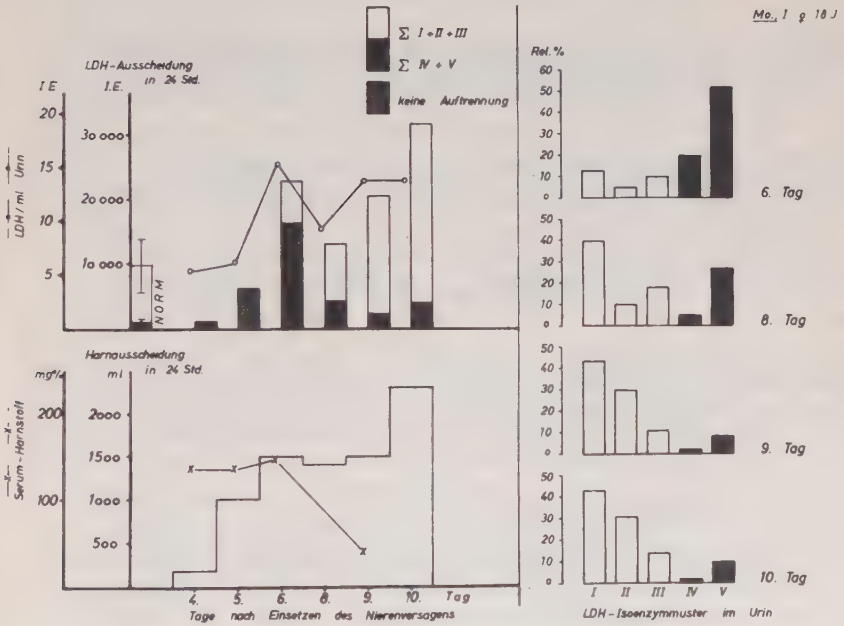


Abb. 15: Verlaufsbeobachtung bei Mo., I.

Untersuchung der LDH und der Isoenzyme im Urin:
s. Verlaufskurve (Abb. 15)
Die erste Isoenzymauftrennung erfolgte am 6. Tag bei schon normaler Harnproduktion. Bei erhöhter Gesamtaktivität standen die Fraktionen IV und V mit 20 bzw. 52 % ganz im Vor-

dergrund. Am 8. Tag war die Fraktion V noch deutlich erhöht, die meiste Aktivität war jedoch nun in der Fraktion I zu finden. Einen Tag später hatte sich das Isoenzymmuster fast völlig normalisiert, lediglich Fraktion V war noch etwas betont. Die LDH-Gesamtausscheidung betrug bei der letzten Bestimmung noch etwa das Dreifache des Normalen.

6. St., G. ♂ 31 J. (Krankenblatt-Nr. 17 110)

Diagnose: Akutes Nierenversagen nach Medikamentenintoxikation mit Hämolyse und Leberschädigung. Zustand nach Außenknöchelfraktur links. Großes Hämatom am linken Oberschenkel.

Anamnese: Keine Nierenerkrankungen vorausgegangen. Zustand nach Magenoperation (Billroth I). Potatorium, Leberbeschwerden. Vor 5 Wochen Außenknöchelfraktur links. Jetzt wurde der Patient etwa 12 Stunden, nachdem er unter Alkoholeinfluß 9 Tabletten Quadronox, 5 Tabletten Dolviran und unbekannte Mengen Megaphen in suicidaler Absicht eingenommen hatte, bewußtlos aufgefunden. Sofortige Einlieferung in die Klinik.

Befund bei der Aufnahme: Somnolenz. Kein Ikterus. Keine Oedeme. Pulmo und Cor o.B. RR 120/80 mm Hg. Leber 1 1/2 QF unter dem Rippenbogen, derb, höckerig. Nierenlager beiderseits etwas klopfempfindlich. Großes Hämatom am linken Oberschenkel. Unterschenkelgips links.

Laborwerte bei der Aufnahme: Hb 15,7 g%; Ery 5,4 Mill/mm^3; HK 55 %; Reti 9 %o; Leuko 10.000 mm^3. Kreatinin 1,6 mg%; Harnstoff 40 mg%; Kalium 5,0 mval/l; Haptoglobin 392 mg%; freies Hämoglobin im Serum: 8 mg%; SLDH 940 mU/ml; SGOT 410 mU/ml; SGPT 200 mU/ml. Urinbefund: Hämoglobin im Urin: 9,5 mg%; Spez. Gew. 1020; Ew. ++ ; Sed: 0-1 Ery, 0-2 Leuko.

Verlauf des ANV (s. Abb. 16):

Anurie/Oligurie:	0. - 3. Tag
Polyurie:	4. - 11. Tag
Normalisierte Harnproduktion:	ab 12. Tag
Hämodialyse:	Ø

Nierendiagnostik:

1. Tag	Katheter-Urin: steril.
16. Tag	Phenolrottest: 22 % (500 ml).
48. Tag	Phenolrottest: 38 % (500 ml).
25. Tag	Nierenleeraufnahme: Größe und Lage o.B.
25. Tag	Nierenbiopsie links: nur an wenigen Stellen in den Tubuli cont. II hämoglobinhaltige Zylinder. Tubulusepithelnekrosen nicht nachzuweisen; auch

Mitosen sind nicht zu sehen.
Harnkanälchenlichtungen unauffällig. Außer den beschriebenen hämoglobinhaltigen Zylindern erinnert nichts an den Zustand nach ANV.

Urinbefunde:
5. Tag: Ew. opal; 1-3 Ery, 1-3 Leuko, vereinzelt Epith.
6. Tag: Ew. opal; 0-4 Ery, 5-7 Leuko, Epith.
9. Tag: Ew. opal; 0-2 Ery, 7-10 Leuko, vereinzelt Epith.
12. Tag: Ew. opal; 0-3 Ery, zahlreiche Leuko, 2-4 Epith., Bakt. +++ .
15. Tag: Ew. Ø ; 3-5 Leuko, Epith.
25. Tag: Ew. Ø ; 0-2 Ery, 1-2 Leuko, 1-2 Epith.

Besonderheiten im klin. Verlauf:
In den ersten Tagen Abfall des Hämoglobins von 15,7 g% auf 10,8 g%. Weiterer Anstieg der Transaminasen (Leberschädigung).
Am 21. Tag im Sternalpunktat stark gesteigerte Erythropoese.
Am 47. Tag Sudeck'sche Dystrophie im Bereich des linken Knöchels (Zustand nach Fraktur!) röntgenologisch nachgewiesen.

Untersuchung der LDH und der Isoenzyme im Urin:
s. Verlaufskurve (Abb. 16)
In der Phase der Anurie/Oligurie konnten vom ersten Tag an die Bestimmungen im Urin durchgeführt werden. Die Gesamtausscheidung war hier von Anfang an erhöht. Die ersten Isoenzymmuster zeigten bei relativer Abschwächung der Fraktion I prozentual eine leichte Zunahme der Fraktionen IV und V. Bei Berechnung der absoluten Werte ergab sich eine bedeutende Vermehrung gegenüber der normalen Ausscheidung. Berücksichtigt werden muß hier eine wahrscheinliche Hämolyse im Urin (Hämoglobin im Urin 9,5 mg%). Es ist anzunehmen, daß LDH aus Erythrozyten freigesetzt wurde, welche vorwiegend die Fraktionen I - III verstärkte.
Mit Einsetzen der Polyurie stieg die LDH-Aktivität im 24-Stunden-Urin weiter an. Im Isoenzymmuster war die meiste Aktivität jetzt in den kathodischen Fraktionen zu finden, es war eine völlige Umkehr der relativen Größe der Fraktionen zueinander eingetreten (Fraktion I am kleinsten, Fraktion V am größten). Der Höhepunkt dieser Veränderungen fiel mit dem Gipfel der Polyurie zusammen.

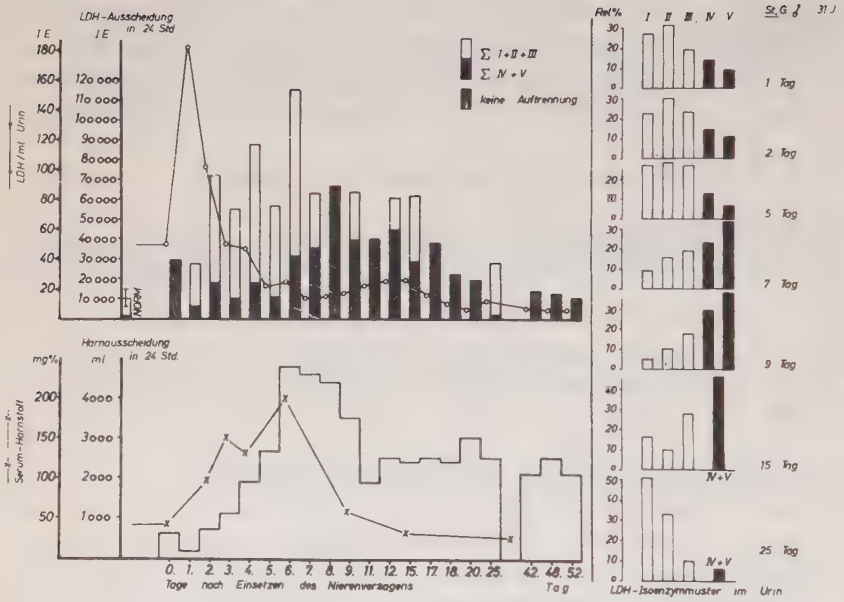


Abb. 16: Verlaufsbeobachtung bei St., G.

Am 15. Tag wurde ein Rückgang der Aktivität in der IV. und V. Fraktion und eine leichte Zunahme in der I. Fraktion sichtbar. Im Urin des 25. Tages war das Verhältnis der Isoenzyme zueinander wieder normal, lediglich die Gesamtausscheidung in 24 Stunden lag noch über der Norm, war jedoch weiterhin rückläufig.

Bei Kontrollen zwischen dem 42. - 52. Tag wurde nur die Gesamtaktivität gemessen. Diese lag jetzt völlig im Normalbereich.

7. Tr., M. ♀ 62 J. (Krankenblatt-Nr. 16 875)

Diagnose: 1) Crush-Nieren. 2) Trümmerbruch des rechten Tibia- und Fibulakopfes. 3) Zustand nach Laparotomie wegen Verdacht einer Milzruptur. 4) Große Hämatome im Bereich des rechten Beines. Blutungsanämie. 5) Stauungsikterus bei Cholangitis. 6) Bronchopneumonie.

Anamnese: Vier Tage vor der Laparotomie erlitt die Patientin durch Tritte einer Kuh eine Fraktur des rechten Tibia- und Fibulakopfes sowie zahlreiche Prellungen. In den nächsten Tagen zunehmende Oberbauchschmerzen, Ikterus und Abfall des Hämoglobins auf 50 %. Die vermutete Milzruptur bestätigte sich bei der Laparotomie nicht. Die intraoperative Leberpunktion ergab eine chronische Cholangitis. Wegen der postoperativen Anurie Einweisung in die Klinik.

Befund bei der Aufnahme: Somnolenz. Blässe der Haut. Deutlicher Ikterus, mehrere Spider Naevi; Palmarerythem. Pulmo: seitl. basal mittelblasige, klingende RG's. Cor o.B. RR 135/85 mm Hg. Abdomen: medianer Oberbauchschnitt. Leber 4 QF unterhalb des Rippenbogens. Extremitäten: große Hämatome am rechten Knie und an der Dorsalseite des rechten Oberschenkels. Reichlich seröse Spannungsblasen in diesem Bereich.

Laborwerte bei der Aufnahme: Hb 6,1 g%; Ery 2,0 Mill/mm^3; Reti 16 ‰; Leuko 18.700 mm^3; Diff.-BB: Linksverschiebung. Kreatinin 3,3 mg%; Harnstoff 288 mg%; Kalium 4,0 mval/l; Haptoglobin 224 mg%; freies Hämoglobin im Serum: 5,2 mg%; Bilirubin gesamt 4,4 mg%; Bilirubin direkt 3,4 mg%. SLDH 195 mU/ml; SGOT 43 mU/ml; SGPT 50 mU/ml. Urinbefund: Spez. Gew. 1020; Ew. (+); Sed: 8-10 Ery, 5-6 Leuko, gran. Zylinder, Epith.

Verlauf des ANV (s. Abb. 17):

Anurie/Oligurie:	1. - 4. Tag
Polyurie:	5. - 16. Tag
Normalisierte Harnproduktion:	ab 17. Tag
Hämodialyse:	Ø

Nierendiagnostik:
2. Tag Katheter-Urin: steril.
5. Tag Abdomenübersicht: Nieren nach Größe und Form unauffällig, keine Konkremente. Keine weiteren Untersuchungen.

Urinbefunde:
3. Tag: Ew. + ; 9-10 Ery, 5-6 Leuko, Epith.
8. Tag: Ew. Ø ; 0-3 Leuko, massh. Epith.
17. Tag: Ew. Ø ; zahlreiche Leuko, 2-5 Epith.
26. Tag: Ew. Ø ; 0-2 Ery, 1-3 Leuko.
Bei allen weiteren Untersuchungen unauffälliger Befund.

Besonderheiten im klin. Verlauf:
Am rechten Oberschenkel bildeten sich unter dem Gipsverband Druckulcerationen mit Muskelnekrosen.

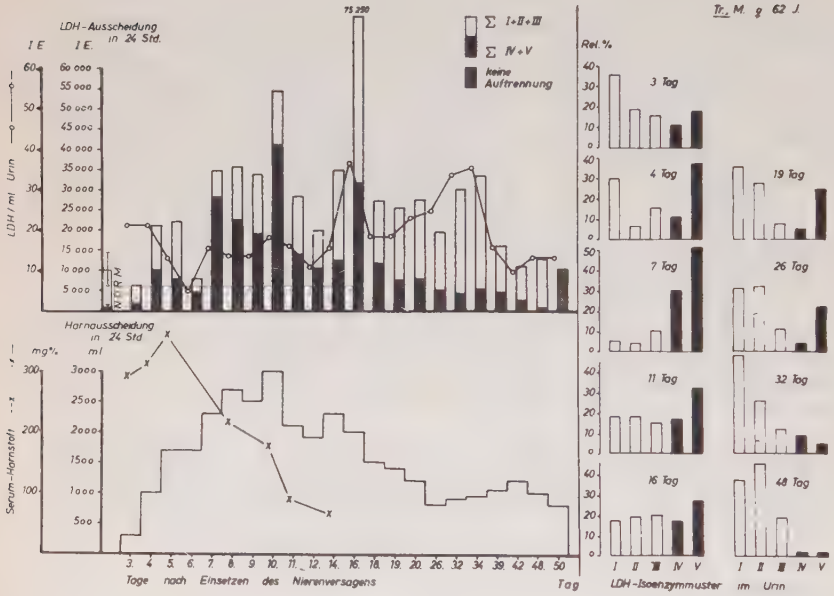


Abb. 17: Verlaufsbeobachtung bei Tr., M.

Untersuchung der LDH und der Isoenzyme im Urin:
s. Verlaufskurve (Abb. 17)
In der Phase der Anurie/Oligurie war bei wechselnder Höhe der Gesamtaktivität im 24-Stunden-Urin das Isoenzymmuster am 3. Tag schon zugunsten der IV. und V. Fraktion verschoben; in den Fraktionen I - III war das relative Verhältnis noch fast normal. Einen Tag später waren 48 % der Gesamtaktivität in den Fraktionen IV und V nachzuweisen, dabei war das Verhältnis der anodischen Fraktionen stark ver-

ändert.
Mit Beginn der Polyurie nahm auch die LDH-Ausscheidung zu. Vom 7. - 10. Tag wurden etwa gleichzeitig mit der größten Urinproduktion die relativ stärksten Banden IV und V bei der Isoenzymauftrennung beobachtet (bis zu 81 % der Gesamtaktivität).
Vom 11. Tag an zeigte sich in den Fraktionen I und II wieder ein gewisser Anstieg, wobei aber die Fraktion V immer noch weitaus die höchste Aktivität besaß.
Über eine Nivellierung der relativen Fraktionsgröße (16. Tag) wurde am 19. und 26. Tag eine Normalisierung in den anodischen Fraktionen sichtbar. Am 32. und 34. Tag entsprach das Isoenzymmuster bis auf eine geringfügige Vermehrung der Fraktionen IV und V den Normalwerten. Bei der letzten Auftrennung am 48. Tag fiel lediglich auf, daß die Fraktion II relativ hoch und größer als die Fraktion I geworden war. Die Gesamtausscheidung war vom 42. Tag an nicht mehr erhöht.

Gruppe B

1. Br., Ch. ♂ 74 J. (Krankenblatt-Nr. 16 269)

Diagnose: Akutes Nierenversagen bei Verdacht auf beiderseitige Nierenarterienthrombose, mit einseitig geringer Restfunktion. Zustand nach Luxationsfraktur des linken Sprunggelenkes.

Anamnese: Wegen der Luxationsfraktur hatte der Patient 7 Wochen mit einer Drahtextension gelegen. 4 Tage nach Anlegen eines Liegegipses trat plötzlich eine Anurie auf. 4 Tage später Aufnahme in die Medizinische Klinik Tübingen.

Befund bei der Aufnahme: 74-jähriger Patient in reduziertem AZ. Lippencyanose. Pulmo: Dämpfung links lateral, feuchte RG's über der ganzen Lunge. Cor: Tachycardie. RR 220/115 mm Hg. Rechtes Nierenlager klopfschmerzhaft, flächenhaftes Hämatom über der rechten Beckenschaufel. Oedeme an den Augenlidern, an den Oberarmen und am Scrotum.

Laborwerte bei der Aufnahme: Hb 12,7 g%; Ery 3,5 Mill/mm^3; Leuko 21.800 mm^3. Kreatinin 10,9 mg%; Harnstoff 220 mg%; Kalium 4,9 mval/l. Urinbefund: Spez. Gew. 1022; Ew. 4,2 ‰ Esbach; Sed: massh. Ery und Leuko (nach Pyelographie).

Verlauf des ANV (s. Abb. 18):
Bis zum 7. Tag Urinmengen zwischen 0 und 30 ml pro 24 Stunden. Oligurie bis zum Tod. Hämodialyse: 1 x am 9. Tag nach Anuriebeginn.

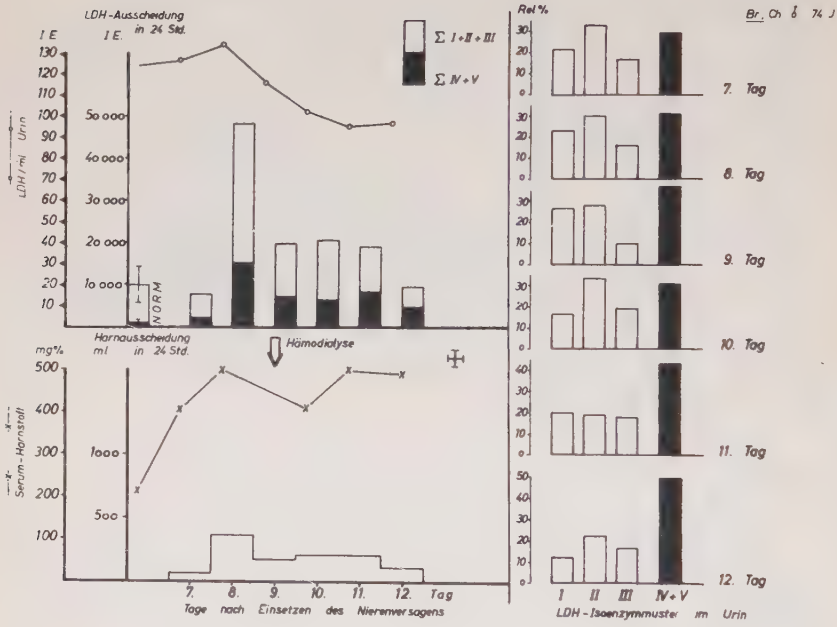


Abb. 18: Verlaufsbeobachtung bei Br., Ch.

Nierendiagnostik:
7. Tag Retrograde Pyelographie: kein Abflußhindernis.
8. Tag Isotopennephrogramm: links keine Nierenfunktion nachweisbar, rechts nur noch geringe Restfunktion.

Urinbefunde:
7. Tag: Ew. 4,2 ‰ Esbach; massh. Ery und Leuko.
8. Tag: Ew. 1,5 ‰ Esbach; viele Ery, 10-15 Leuko.
11. Tag: Ew. + ; 5-8 Ery, 5-9 Leuko, vereinzelt Epith.

Besonderheiten im klin. Verlauf:
Beim Anlegen der Hämodialyse am 9. Tag kam es zu einem

schweren Kreislaufkollaps, der mit Arterenol + Macrodex beherrscht werden konnte. Teerstühle.
EKG: linksventrikuläre Störung der Erregungs-Rückbildung.
Am 14. Tag Tod in der Urämie.

Untersuchung der LDH und der Isoenzyme im Urin:
s. Verlaufskurve (Abb. 18)
Die LDH-Gesamtausscheidung war am 7. Tag normal, stieg dann am 8. Tag deutlich an, um in den nächsten Tagen wieder abzufallen.
Im Isoenzymmuster wurde eine zunehmende Vermehrung der Fraktionen IV + V sichtbar. Das Maximum war am 12. Tag (2 Tage vor dem Tod) erreicht. Weiterhin fiel eine deutliche Abnahme der Fraktion I auf.
Im Elektrophoresediagramm war eine Abgrenzung der Fraktion IV von Fraktion V nicht möglich, so daß nur die Summe der beiden Fraktionen angegeben werden konnte.

2. Pr., H. ♂ 42 J. (Krankenblatt-Nr. 16 062)

(Der klinische und pathologische Verlauf wurde in einer Veröffentlichung von BURCK und GAYER 1966 eingehend dargestellt.)

Diagnose: Akutes Nierenversagen bei hypoxämischer Schädigung der Nieren nach kombiniert medikamentös-alkoholischem Delirium, Sedierung und Dauerschlafbehandlung.

Anamnese: In der Jugend Gelenkrheumatismus. Nahm seit längerer Zeit Sedapon in größeren Mengen, darunter auf Alkohol mehrfach pathologischer Rausch. Etwa 14 Tage vor Einsetzen der Anurie erlitt der Patient einen Kollaps mit anschließender Somnolenz und heftigster motorischer Unruhe. Als Ursache für das delirante Bild wurde Medikamentabusus und verminderte Alkoholtoleranz angenommen. In der Nervenklinik Tübingen Sedierung mit Prominal, Luminal und SEE (Scopolamin, Eukodal, Ephetonin). Dauerschlafbehandlung mit Presuren (Hydroxydion)-Infusionen (insgesamt 10 g). Während dieser Zeit traten Durchfälle und eine zunehmende Harnverhaltung auf.

Befund bei der Aufnahme: Reduzierter AZ. Benommenheit. Keine Oedeme. Pulmo: über der ganzen Lunge einzelne trockene RG's. Cor o.B. Abdomen: Leber 2 QF vergrößert, hart, höckerig. RR 170/70 mm Hg. Weiterer Organbefund unauffällig.

Laborwerte bei der Aufnahme: Hb 10,6 g%; Ery 4,0 Mill/mm^3; HK 38 %; Reti 19 %o; Leuko 15.000 mm^3; Diff.-BB: unauffällig. Kreatinin 30,4 mg%; Harnstoff 420 mg%; Kalium 7,4mval/l Urinbefund: Spez. Gew. 1012; Ew. + ; Sed: massh. Leuko, 2-7 Ery, Leuko-Zylinder, gran. Zylinder.

Verlauf des ANV (s. Abb. 19 a):
Nach 14 Tagen mit sehr geringer Harnproduktion nimmt diese etwas zu, erreicht aber trotz ständiger Infusionsbehandlung nur subnormale Werte. Eine Polyurie wurde nicht beobachtet.
Hämodialysen: 1. H-Dialyse am 3. Tag
2. H-Dialyse am 9. Tag
3. H-Dialyse am 16. Tag

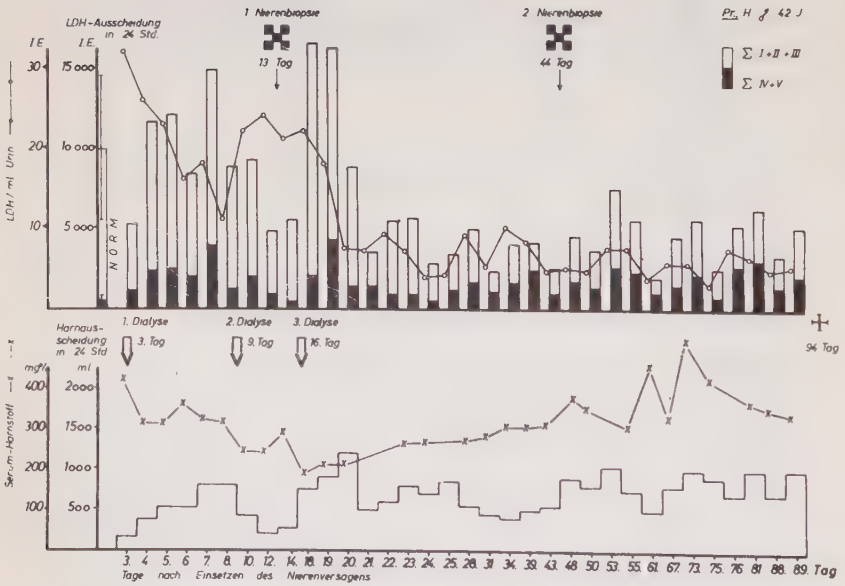


Abb. 19 a): Verlaufsbeobachtung bei Pr., H.

Nierendiagnostik:

3. Tag Nierenleeraufnahme: normale Größe, keine Konkremente.

15. Tag Retrogrades Pyelogramm: Hohlraumsystem unauffällig, keine Abflußbehinderung.

43. Tag Nierenleeraufnahme: keine Größenänderung.

35. Tag Mittelstrahlurin: spärlich Colibakterien.

13. Tag 1. Nierenpunktion:
Histologische Veränderungen im Sinne eines länger bestehenden akuten Nierenversagens. Kein Anhalt für Glomerulonephritis. Harnkanälchen mit relativ weiten Lichtungen. Keine Parenchymnekrosen.

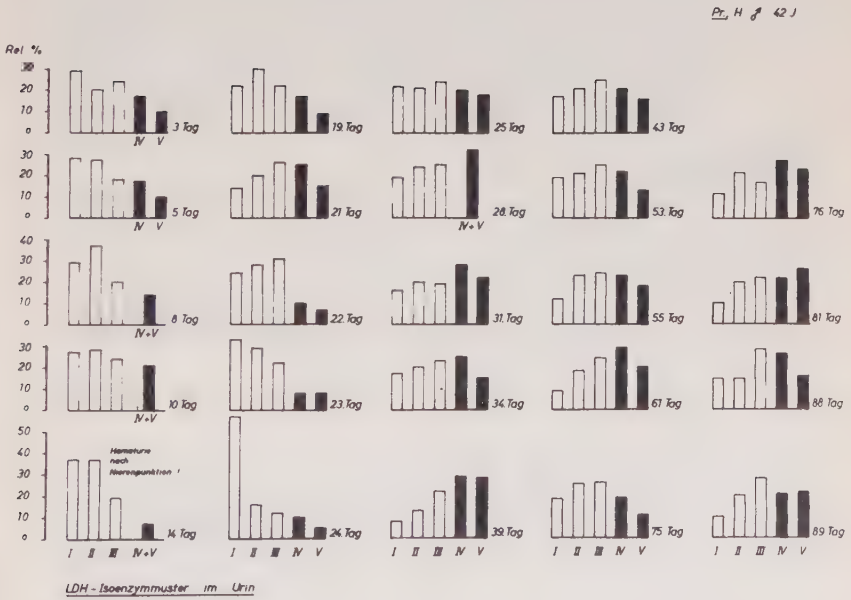


Abb. 19 b): Verlaufsbeobachtung bei Pr., H.

44. Tag 2. Nierenpunktion:
Zustand bei länger bestehendem ANV mit Dilatation der Hauptstücklichtungen bei niedrigem (regenerierendem?) Hauptstückepithel. In den Hauptstücklichtungen Oxalatkristalle und Hämoglobin-Zylinder. Gleichmäßige Verbreiterung des Rindeninterstitium bei herdförmiger, geringer interstitieller Nephritis im Rindenbereich und den Markarealen. Keine Rindennekrose.

Postmortales Nierengewebe:
Bei verbreiterter Rinde Tubuluslichtungen eng. Ein Bürstensaum ist nicht mehr nachzuweisen. In diesen Harnkanälchenabschnitten findet man ein etwa kubisches bis fast zylindrisches Epithel mit halonierten, chromatinarmen Kernen. Einige Tubuli sind mit zusammengelagerten Epithelzellplomben vollkommen verstopft. Das Cytoplasma der Epithelien ist hell, wenig dicht, jedoch nicht wabig schaumig oder vakuolig umgewandelt. Mitosen kommen vor. In den Tubuli noch einzelne abgeschilferte Epithelien, Detritus und sehr alte Hämoglobin-Zylinder. Glomeruli weder an Zellzahl noch Basalmembran verändert. Verbreiterung des Zwischengewebes mit interstitieller Fibrose. Ubiquitäre lymphoplasmazelluläre Infiltrate im Interstitium.

Urinbefunde:
3. Tag: Ew. + ; 2-7 Ery, massh. Leuko, Leuko-Zylinder, gran. Zylinder.
5. Tag: Ew. + ; 0-3 Ery, 5-7 Leuko.
8. Tag: Ew. + ; 0-3 Ery, 4-6 Leuko.
14. Tag: Ew. + ; massh. Ery, 0-1 Leuko, 0-1 Epith.
21. Tag: Ew. + ; 0-3 Ery, 3-5 Leuko, vereinzelt Epith.
Bis zum 45. Tag Eiweiß + oder (+), Sediment unauffällig.
45. Tag: massh. Ery, 0-1 Leuko, 0-2 Epith.
47. Tag: Ew. Ø ; 0-2 Leuko, 0-2 Epith.
Bei allen weiteren Untersuchungen Eiweiß (+), Sediment unauffällig.

Besonderheiten im klin. Verlauf:
Am 61. Tag kam es unter einer Infusion zu Schweißausbruch und Bewußtlosigkeit. Wahrscheinlich Hypoglykämie.
Ab 71. Tag urämische Pleuritis, zunehmende Anämie.
Nach deutlicher Verschlechterung des AZ vom 87. Tag an, trat am 94. Tag nach zweitägiger Bewußtlosigkeit der Tod in der Urämie ein.

Untersuchung der LDH und der Isoenzyme im Urin:
s. Verlaufskurve (Abb. 19 a und b)
Die LDH-Gesamtausscheidung war in den ersten Tagen normal und später nur am 18. und 19. Tag nach der 3. Hämodialyse

geringfügig erhöht. Im späteren Verlauf wurde eine eher subnormale Aktivität im Urin gemessen. Das Isoenzymmuster machte mehrere auffallende Änderungen durch. Der Anteil der kathodischen Fraktionen war schon zu Beginn erhöht. Die am 13. Tag vorgenommene Nierenpunktion mit anschliessender Hämaturie und möglicher Freisetzung erythrozytärer LDH im Urin kann den relativen Abfall der IV. und V. Fraktion am 14. Tag bewirkt haben. Vom 19. - 21. Tag wurde eine Verschiebung zu einem Mitteltyp (mit III als höchster Fraktion) deutlich, mit 40 % der Aktivität in den Fraktionen IV und V. Bereits am 22. Tag zeigte sich jedoch eine rückläufige Tendenz, die zu annähernd normalen Mustern am 23. und 24. Tag führte. Im Urin des 25. Tages waren die Fraktionen IV und V erneut angestiegen, in den anodischen Fraktionen wurde wieder ein Rückgang sichtbar, vor allem bei der am weitesten anodenwärts gelegenen Fraktion I. Den vorläufigen Höhepunkt erreichten diese Veränderungen am 39. Tag mit einer fast völligen Umkehr des Isoenzymmusters und 57 % der Aktivität in den kathodischen Fraktionen IV und V. Dieser Wechsel zwischen Mitteltyp (43. und 75. Tag) und kathodischem Typ (61. Tag, 76. Tag, 81. Tag) war dann weiter in der Urinisoenzymverteilung bis zum Tode nachweisbar.

Gruppe C

1. Bau., W. ♂ 38 J. (Krankenblatt-Nr. 16 047)

Diagnose: Crush-Nieren. Beiderseitige Nierenrindennekrosen, Thrombose der Nierenarterie rechts. Multiple Frakturen im Bereich der Rippen, Scapula und LWS; Rückenmarksverletzung.

Anamnese: Seit 8 Jahren öfters kurzzeitige Ohnmachtsanfälle, die als Kreislaufkollaps gedeutet wurden. Jetzt fiel der Patient aus 20 m Höhe von einem Baum und war anschließend etwa 30 Minuten bewußtlos. In einem auswärtigen Krankenhaus mit Bluttransfusionen und Infusionen behandelt. Es wurden Rippenserienfrakturen, Abrisse der Querfortsätze der gesamten LWS und eine Scapulafraktur links festgestellt. Urinausscheidung am 1. Tag nach dem

Unfall 600 ml, am 2. Tag 400 ml; dann Verlegung in die Medizinische Klinik Tübingen.

Befund bei der Aufnahme: Schläfrig, somnolent, desorientiert. Nackensteifheit. Sklerenikterus. Keine Oedeme. Hautemphysem im Bereich der rechten Axilla. Pulmo: über beiden Lungenunterfeldern feinblasige RG. Cor: o.B. RR 120/80 mm Hg. Abdomen: Leber 1-2 QF vergrößert. Im Bereich der rechten Flanke ein ausgedehntes Hämatom. Nierenlager rechts klopfempfindlich. Lumbalpunktion: blutiger Liquor.

Laborwerte bei der Aufnahme: Hb 9,4 g%; Ery 3,1 Mill/mm^3; HK 28 %; Leuko 11.200 mm^3; BSG 135/150 mm n.W. Kreatinin 10,3 mg%; Harnstoff 264 mg%; Kalium 4,7 mval/l; Haptoglobin 258 mg%; SLDH 875 mU/ml; SGOT 88 mU/ml; SGPT 75 mU/ml. Urinbefund: Spez. Gew. 1015; Ew. ++ ; Sed: zahlr. Ery, 15-20 Leuko, Bakt. ++ , 2-4 Epith., Hb-Zylinder.

Verlauf des ANV (s. Abb. 20):

Anurie/Oligurie:	1. - 6. Tag
Polyurie (?):	7. - 16. Tag (+)
Hämodialyse:	Ø

Urinbefunde:

3. Tag: Ew. ++ ; zahlr. Ery, 15-20 Leuko, 2-4 Epith., Hb-Zylinder, Bakt. ++.
6. Tag: Ew. + ; 3-7 Ery, 2-5 Leuko, 0-3 Epith.
7. Tag: Ew. + ; 4-8 Ery, 0-2 Leuko, Epith., Bakt. (+).
14. Tag: Ew. + ; 0-2 Ery, 0-3 Leuko, Bakt. + .

Besonderheiten im klin. Verlauf:

5. Tag Auf eine Hämodialyse wurde verzichtet, da der Liquor sanguinolent war. Zwischenzeitlich war der Patient voll orientiert. Der Tod trat nach zweitägiger tiefer Bewußtlosigkeit am 16. Tag ein.

Postmortale Nierenpunktion: Kleines Gewebestück aus der Nierenrinde mit völlig nekrotischen Harnkanälchen.

Obduktion: Akutes Nierenversagen mit Rindennekrosen beiderseits und Thrombose der Nierenarterie rechts. Multiple Frakturen. Als Ursache des blutigen Liquors fand sich eine Verletzung des Rückenmarkes in Höhe der BWS.

Untersuchung der LDH und der Isoenzyme im Urin:

s. Verlaufskurve (Abb. 20)

In der anurisch-oligurischen Phase war die LDH-Gesamtaktivität im 24-Stunden-Urin bereits erhöht. Im Isoenzymmuster zeigte sich eine deutliche Verstärkung der kathodischen Fraktionen, wobei das Maximum der Aktivität jedoch in den Banden II - IV nachzuweisen war.

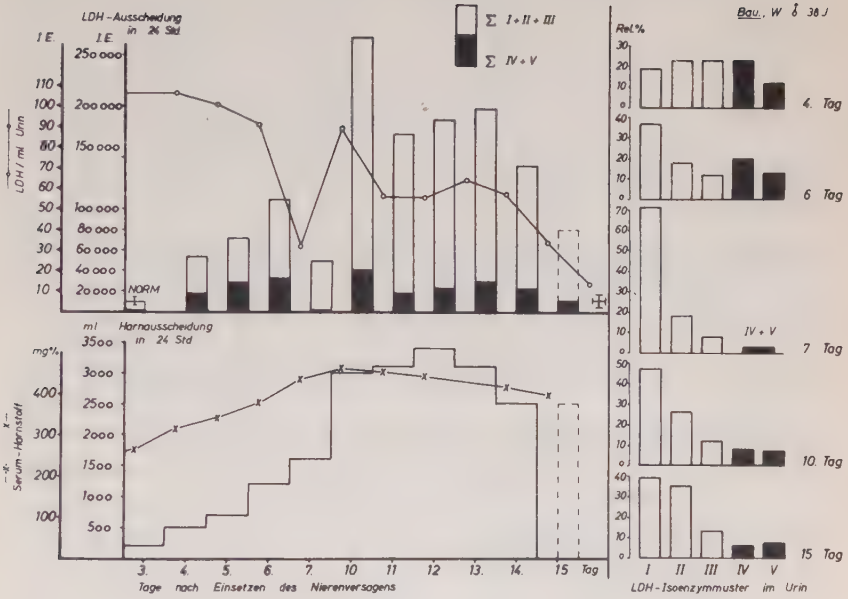


Abb. 20: Verlaufsbeobachtung bei Bau., W.

Mit Einsetzen der überschießenden Harnproduktion stieg auch die LDH-Ausscheidung noch mehr an. Bei den Isoenzymen trat am 6. Tag eine Verschiebung zu den anodischen Anteilen auf, so daß sich die relative Größe der ersten drei Fraktionen den normalen Verhältnissen näherte. Die Erhöhung der Fraktionen IV und V blieb noch bestehen. Am 7. Tag erreichte diese Tendenz ihren Höhepunkt - es fand sich über 2/3 der Aktivität in der Fraktion I, während die Summe der Fraktionen IV und V nur 3 % der Gesamtaktivität ausmachte. Vom 10. Tag an hatte sich das

Isoenzymogramm weitgehend dem normalen Urinmuster angeglichen; lediglich die beiden kathodischen Fraktionen waren etwas verstärkt. Auffallend war die weiterhin stark erhöhte LDH-Gesamtausscheidung im Urin.

Gruppe D

1. Ba., H. ♀ 27 J. (Krankenblatt-Nr. 15 781)

Diagnose: Akutes Nierenversagen nach Eklampsie bei partus. Chronische Pyelonephritis.

Anamnese: Seit 2 Jahren ziehende Schmerzen im Bereich beider Nieren und der Harnblase. Jetzt Schwangerschaft, die vom 5. Monat an durch Beinoedeme und zunehmende Albuminurie kompliziert wurde. Während der zum normalen Termin erfolgten Geburt plötzlich Blutdruckanstieg und eklamptischer Anfall; Zangenentbindung. In den folgenden Tagen zunehmend oligurisch. Urinmenge am Tag vor der Verlegung 77ml.

Befund bei der Aufnahme: Reduzierter AZ. Haut und Schleimhäute sehr blaß. Keine Oedeme. Pulmo und Cor o.B. RR 120/65 mm Hg. Klopfschmerzhaftigkeit beider Nierenlager. Leber: 1 QF unter dem Rippenbogen palpabel.

Laborwerte bei der Aufnahme: Hb 7,0 g%; Ery 2,2 Mill/mm^3; HK 21 %; Reti 32 %o; Leuko 23.000 mm^3. Kreatinin 11 mg%; Harnstoff 194 mg%; Kalium 5,4 mval/l; SLDH 146 mU/ml; SGOT 22 mU/ml; SGPT 20 mU/ml. Urinbefund: Spez. Gew. 1012; Ew. + ; Sed: massh. Leuko, Bakt. ++ .

Verlauf des ANV (s. Abb. 21):

Anurie/Oligurie:	1. - 11. Tag
Polyurie:	12. - 41. Tag
Hämodialyse:	7. Tag

Nierendiagnostik:

6. Tag	Röntgen: Nierengröße normal.
18. Tag	Katheter-Urin: Coli-Bakterien.
28. Tag	Katheter-Urin: steril.
32. Tag	Katheter-Urin: steril.
37. Tag	Konzentrationsversuch: 1008 spez. Gew.
46. Tag	Phenolrottest: 25 % (80 ml).
48. Tag	Katheter-Urin: steril.
106. Tag	Phenolrottest: 30 % (28 ml).
108. Tag	Konzentrationsversuch: 1026 spez. Gew.
109. Tag	Endogene Kreatininclearance: 92 ml/min.
111. Tag	Katheter-Urin: Aerobacter aerogenes.
110. Tag	Nierenbiopsie: normales Nierengewebe.

Urinbefunde:

2. Tag:	Ew. + ; massh. Leuko, Bakt. ++ .
6. Tag:	Ew. 1,5 ‰ Esbach; massh. Leuko, Bakt. + .
9. Tag:	Ew. ++ ; 3-7 Leuko, Epith., massh. Bakt.
10. Tag:	Ew. (+); massh. Leuko, 3-5 Epith., Bakt. ++ .
18. Tag:	Ew. opal; zahlr. Leuko, 0-2 Ery, 3-8 Epith., Bakt. +.
24. Tag:	Ew. Ø ; 0-3 Ery, 1-3 Leuko.
29. Tag:	Ew. Ø ; 0-1 Leuko, 0-2 Epith.
32. Tag:	Ew. Ø ; 0-3 Ery, 0-3 Leuko, 0-1 Epith.
41. Tag:	Ew. Ø ; 0-1 Ery, 6-12 Leuko, 2-4 Epith.
48. Tag:	Ew. Ø ; 0-1 Ery, 0-2 Leuko.
110. Tag:	Ew. opal; 4-6 Ery, 15-30 Leuko, Epith.
113. Tag:	Ew. Ø ; 10-15 Ery, zahlr. Leuko, 0-2 Epith., Bakt. ++.

Besonderheiten im klin. Verlauf:
Am 8., 9. und 14. Tag wurden jeweils 250 ml gewaschene Erythrozyten und am 33. Tag 500 ml Blut transfundiert.

Untersuchung der LDH und der Isoenzyme im Urin:
s. Verlaufskurve (Abb. 21)
In der anurisch-oligurischen Phase nahm vom 4. Tag an die LDH-Gesamtaktivität im 24-Stunden-Urin stark zu und erreichte ihre höchsten Werte am 6. - 9. Tag. Mit Einsetzen der Urinproduktion war ein Rückgang der LDH-Ausscheidung zu beobachten, wobei die Werte jedoch immer noch weit über der Norm lagen.
Im Isoenzymmuster fiel die ausgeprägte Erhöhung der kathodischen Fraktionen IV und V auf, die ebenfalls am 6. - 8. Tag ihr Maximum erreichten. Das relative Verhältnis der anodischen Fraktionen I - III war im Vergleich zum normalen Urinmuster umgekehrt, das heißt Fraktion I war am kleinsten, Fraktion III am größten. Vorübergehend am 24. und 26. Tag gingen die Fraktionen IV und V relativ zurück, die Veränderungen in den anodischen Fraktionen blieben jedoch bestehen.
Auch bei der Entlassung am 48. Tag war im Urin noch dasselbe pathologische Muster nachzuweisen. Bei einer stationären Kontrolle am 105. - 115. Tag nach Anuriebeginn zeichnete sich im Isoenzymmuster eine gewisse Normalisierungstendenz in den Fraktionen I - III ab, wobei jedoch

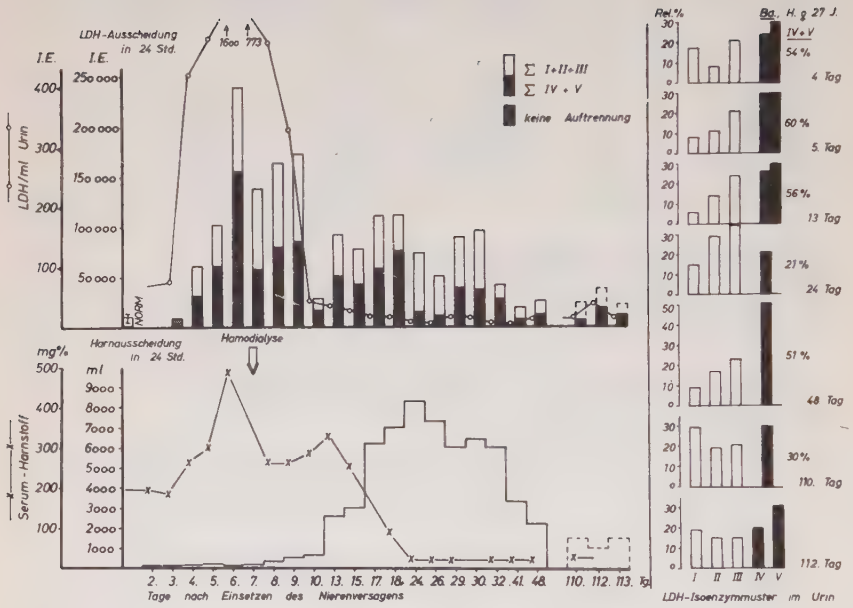


Abb. 21: Verlaufsbeobachtung bei Ba., H.

weiterhin hohe Anteile der Aktivität auf die Fraktionen IV und V entfielen.

2. Le., A. ♀ 36 J. (Krankenblatt-Nr. 15 834)

Diagnose: Akutes Nierenversagen bei Pfropfgestose nach Frühgeburt mens VIII und chronischer Pyelonephritis.

Anamnese: Während der ersten und zweiten Schwangerschaft vor 7 bzw. 3 Jahren Nierenbeckenentzündung. Vor einem Jahr Nierensteine. Während der jetzigen Schwangerschaft vom 5. Monat ab Schmerzen im linken Nierenlager, Miktions-

beschwerden und Koliken. Wegen Fieber, Koliken und Schüttelfrost Behandlung in einem auswärtigen Krankenhaus. Da eine zunehmende Niereninsuffizienz, mit Harnmengen um 800 ml, auftrat, Verlegung in die Medizinische Klinik Tübingen. Hier lag die Urinausscheidung bei etwa 600-800 ml täglich. 3 Tage nach der Aufnahme wurde sie in der Frauenklinik von einem Frühgeborenen nach innerer Wendung bei Querlage entbunden. In den nächsten 24 Stunden sank die Urinmenge auf 300 ml ab.

Befund bei der Aufnahme: Mäßiger AZ. Leichte Oedeme über der LWS. Pulmo o.B. Cor: Systolicum über der Aorta. RR 110/60 mm Hg. Abdomen: Leber und Milz o.B. Extremitäten: keine Oedeme.

Laborwerte bei der Aufnahme: Hb 8,3 g%; Ery 2,44 Mill/mm^3; Reti 2 %o; Leuko 10.000 mm^3. Kreatinin 2,6 mg%; Harnstoff 136 mg%; Kalium 3,8 mval/l; SLDH 107 mU/ml; SGOT 6 mU/ml. Urinbefund: Spez. Gew. 1010; Ew. + ; Sed: massh. Leuko, 0-1 Ery, Bakt. +++.

Verlauf des ANV (s. Abb. 22):
(Vom Tag der Entbindung an)
Anurie/Oligurie: 1. - 4. Tag
Keine eigentliche Polyurie, sondern vom 5. Tag an Urinmengen um 1800 - 2000 ml.
Hämodialyse: Ø

Nierendiagnostik:
2 Tage vor der Entbindung Katheter-Urin: Coli-Bakterien.
9. Tag Katheter-Urin: Coli-Bakterien.
28. Tag Katheter-Urin: steril.

Urinbefunde:
2. Tag: Ew. + ; 0-1 Ery, massh. Leuko, Bakt. +++ .
14. Tag: Ew. opal; 0-1 Ery, reichl. Leuko, 0-1 Epith., Bakt. +++.
31. Tag: Ew. opal; 0-2 Ery, 16-20 Leuko.

Besonderheiten im klin. Verlauf:
19. Tag Entwicklung eines Spritzenabszesses im Glut. max., der am 21. Tag inscidiert wurde.

Untersuchung der LDH und der Isoenzyme im Urin:
s. Verlaufskurve (Abb. 22)
In der anurisch-oligurischen Phase war die Gesamtausscheidung bei einmaliger Bestimmung am 2. Tag schon deutlich erhöht. Dabei waren bereits die Fraktionen IV und V am stärksten ausgeprägt. Am 14. Tag war die Gesamtaktivität in 24 Stunden weiter angestiegen. Im Isoenzymmuster zeigte

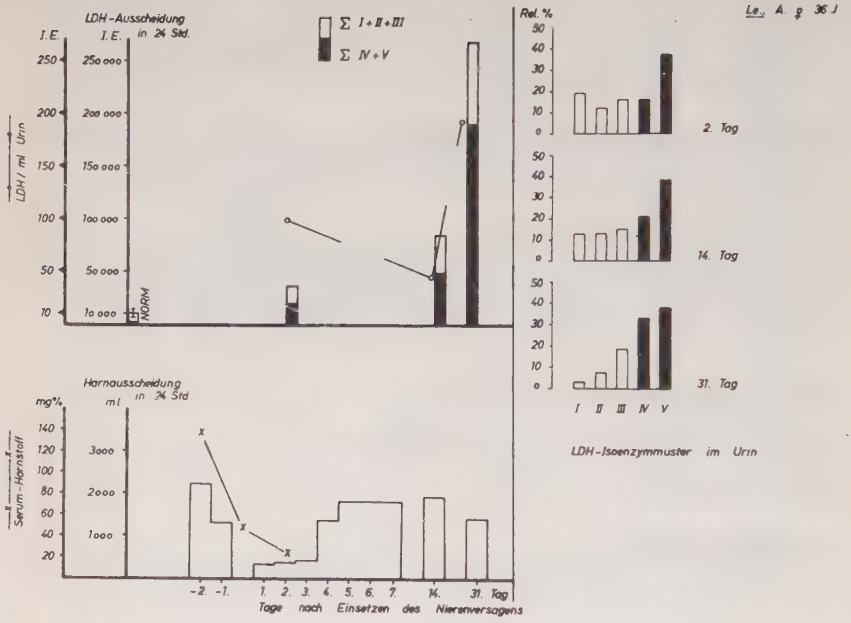


Abb. 22: Verlaufsbeobachtung bei Le., A.

sich deutlich, daß es sich dabei hauptsächlich um eine Vermehrung der Fraktionen IV und V handelte. Am 31. Tag waren relativ 71 % der Aktivität in den Fraktionen IV und V nachzuweisen bei einer Gesamtaktivität von 266.000 mU.

3. So., E. ♀ 45 J. (Krankenblatt-Nr. 17 114)

Diagnose: Oligurie bei akutem Schub einer chronischen Pyelonephritis. Verdacht auf pyelonephritische Schrumpfniere rechts. Anämie. Phrenicusparese links.

Anamnese: Vor 4 Jahren "Unterleibstotaloperation" (genaue Angaben fehlen). 2 Monate vor der Aufnahme wegen Bronchopneumonie in einem auswärtigen Krankenhaus stationär behandelt. Damals bei normalem Urinbefund Erhöhung des Rest-N im Serum. Einen Monat vor der Aufnahme retrograde Pyelographie rechts und links. Dabei zeigte sich die rechte Niere stark verkleinert bei unauffälligem Kelchsystem und auf der linken Seite ein Doppelureter mit Deformierung des Kelchsystems. Phenolrotprobe betrug damals 2,3 %.
Jetzt seit 14 Tagen nach akutem Beginn mit einer fieberhaften Cystopyelitis zunehmende Urämie. Da seit einigen Tagen eine Oligurie mit Urinmengen um 500 ml in 24 Stunden hinzugekommen war, wurde die Patientin in die Medizinische Klinik Tübingen verlegt.

Befund bei der Aufnahme: Reduzierter AZ. Foetor urämicus. Knöcheloedeme. Dyspnoe. Pulmo: Zwerchfellhochstand links mit Verdrängung des Herzens nach rechts. Keine RG. Cor: absolute Arrhythmie, Extrasystolie, Pericardreiben über der Basis. RR 115/85 mm Hg. Leber: 2 QF vergrößert. Milz nicht palpabel. Nierenlager beiderseits mäßig klopfschmerzhaft.

Laborwerte bei der Aufnahme: Hb 5,4 g%; Ery 2,3 Mill/mm^3; HK 20 %; Reti 51 ‰; Leuko 8.100 mm^3; BSG 158/164 mm n.W. Kreatinin 22,4 mg%; Harnstoff 540 mg%; Kalium 7,5 mval/l. Elektrophorese: alpha 2 und gamma-Globulin-Erhöhung. Schwere metabolische Azidose. Urinbefund: Spez. Gew. 1012; Ew. ++ ; Bakt. +++ , Makropyurie.

Verlauf des ANV (s. Abb. 23):
Oligurie zwischen 450 und 800 ml bis zum Tode.
Hämodialyse: Ø

Nierendiagnostik:
1. Tag Katheter-Urin: Strept. faec., Strept. aerobact.

Urinbefunde:
2. Tag: Ew. 1,2 ‰ Esbach; 30-40 Leuko, 4-6 Epith.,Bakt.++.
4. Tag: Ew. opal; zahlr. Leuko, 2-6 Ery, Bakt. ++.
5. Tag: Ew. opal; 0-3 Ery, zahlr. Leuko, Bakt. +++.

Besonderheiten im klin. Verlauf:
Hochgradige hypochrome Anämie, schwerste metabolische Azidose. Am 6. Tag plötzlicher Tod. Keine Sektion.

Untersuchung der LDH und der Isoenzyme im Urin:
s. Verlaufskurve (Abb. 23)
Vom 2. Tag des Klinikaufenthaltes an zunehmende, stark erhöhte LDH-Gesamtaktivität im Urin. Im Isoenzymmuster von Fraktion V nach I abnehmende Aktivität, wobei 60 - 77% der Gesamtaktivität auf die kathodischen Fraktionen IV

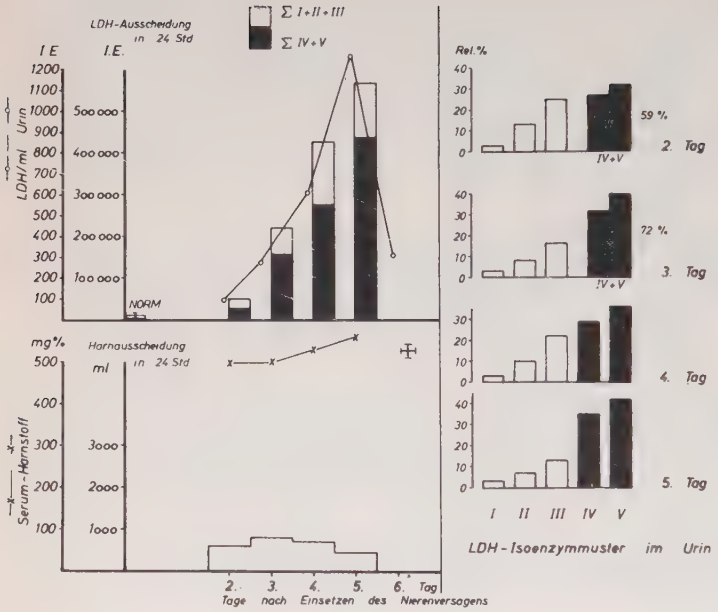


Abb. 23: Verlaufsbeobachtung bei So., E.

und V entfielen. Bis zum Tode trat keine Änderung des Musters ein.

4. Wo., G. ♀ 17 J. (Krankenblatt-Nr. 10991)

Diagnose: Akute Anurie bei akutem Schub einer chronischen Pyelonephritis. Nierenaplasie links, rechtsseitige Nephrolithiasis. Hydro- bzw. Pyonephrose. Normochrome Anämie.

Anamnese: Vater an Schrumpfnieren gestorben. Im 4. Lebensjahr wurde bei der Patientin eine linksseitige Nierenaplasie festgestellt. Mit 15 Jahren war sie erstmals in stat. Behandlung in der Medizinischen Klinik Tübingen wegen einer

rechtsseitigen Hydronephrose bei Nephrolithiasis und Pyelonephritis. Mit 16 Jahren erneut 6-wöchiger Aufenthalt in der Klinik wegen fortgeschrittener Urämie.
Jetzt seit 4 Tagen vor der Aufnahme starke Übelkeit und dauerndes Erbrechen. In den Wochen davor hatte sie verhältnismäßig wenig Urin gelassen. Einen Tag vor der Aufnahme akute Verschlechterung des Allgemeinbefindens, keine Urinausscheidung mehr.

Befund bei der Aufnahme: Stark reduzierter AZ, blaß-gelbliches Hautkolorit, livide Verfärbung der Wangen und Lippen. Zunge dick belegt. Foetor urämicus. Keine Oedeme. Pulmo o.B. Cor: kein eindeutig path. Befund. RR 130/90mmHg. Abdomen: weicher, prall-elastischer Tumor von Kindskopfgröße im rechten Unterbauch palpabel. Rechtes Nierenlager stark druckempfindlich.

Laborwerte bei der Aufnahme: Hb 10,6 g%; Ery 3,3 Mill/mm^3; HK 39 %;Reti 12 ‰; Leuko 10.900 mm^3; Diff.-BB: starke Linksverschiebung, tox. Gran. ++ ; BSG 126/132 mm n.W. Kreatinin 24 mg%; Harnstoff 420 mg%; Kalium 6,2 mval/l; Natrium 126 mval/l; Chlor 54 mval/l; Gesamt-Bilirubin im Serum: 0,8 mg%; SLDH 195 mU/ml; SGOT 9 mU/ml; SGPT 3 mU/ml. Elektrophorese: Albumine erniedrigt, alpha 2 und gamma-Globuline stark erhöht. Urinbefund: Spez. Gew. 1027; Ew. +++; Sed: massh. Leuko (makroskopisch massive Pyurie),massh.Ery.

Verlauf des ANV (s. Abb. 24):

Anurie/Oligurie:	1. - 4. Tag (am 2. Tag 120 ml aus der Blase katheterisiert, am 3. Tag kein Urin, am 4. Tag 400 ml).
Vermehrte Harnproduktion:	5. - 7. Tag (um 2700 ml).
	8. - 20. Tag Urinmengen zwischen 600 und 1000 ml; anschließend bei vermehrter Trinkmenge Ausscheidung um 2,5 - 3 l täglich.

Nierendiagnostik:

2. Tag	Cystoskopie und Ureterkatheterisierung: Blasenschleimhaut entzündlich gerötet und dick fibrinös belegt. Kein mechanisches Hindernis nachweisbar. Aus der Blase entleerten sich 120 ml bräunlicher Urin, wobei das Sediment dick eitrig war (¼ des Volumens bestand aus Leukozyten). Der Ureterkatheter blieb vom 2. - 5. Tag liegen.
4. Tag	Röntgen: Kalkdichte Verschattungen in der rechten Niere.
5. Tag	Katheter-Urin: Bact. proteus, Streptococcus faec., Coli-Bakterien.
6. Tag	Katheter-Urin: Bact. proteus, Streptococcus faec., Coli-Bakterien.
13. Tag	Katheter-Urin: Bact. proteus und Sproßpilze.
17. Tag	Katheter-Urin: kein Wachstum von Bakterien.
25. Tag	Röntgen: deutlich vergrößerter Nierenschatten rechts, Konkremente.

38. Tag Katheter-Urin: aerobe Sproßpilze (keine path. Keime). Phenolrottest: 3 % (160 ml).

Urinbefunde:

4. Tag: Ew. ++ ; 10-15 Ery, massh. Leuko, 6-8 Epith.
6. Tag: Ew. ++ ; massh. Ery, Leuko-Bodensatz, 0-1 Pla-Epi.
8. Tag: Ew. ++ ; 10-15 Ery, massh. Leuko, 0-1 Epith.
10. Tag: Ew. ++ ; 1-2 Ery, 10-15 Leuko, Bakt. ++ .
13. Tag: Ew. ++ ; massh. Leuko.
18. Tag: Ew. +++; Makropyurie.
21. Tag: Ew. + ; 10-15 Leuko, Bakt. ++ .
24. Tag: Ew. ++ ; zahlr. Leuko, Bakt. + .
31. Tag: Ew. ++ ; massh. Leuko, Epith.
62. Tag: Ew. + ; massh. Leuko, Epith.

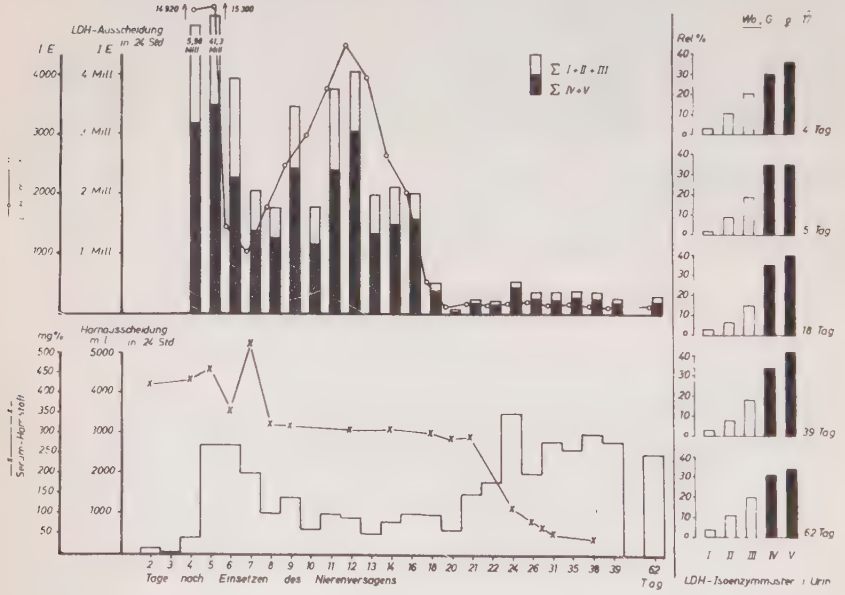


Abb. 24: Verlaufsbeobachtung bei Wo., G.

Besonderheiten im klin. Verlauf:
Vom 12. Tag an entzündliche Infiltrationen nach Infusionen an beiden Armen und am linken Unterschenkel. Am 28. Tag wurden im Bereich des linken Oberarmes in nekrotisiertem Gewebe Kalkeinlagerungen nachgewiesen. Bei der Entlassung am 40. Tag Allgemeinzustand zufriedenstellend; Hb 11,5 g%, Ery 3,5 Mill/mm^3. Chronische Pyelonephritis. Dauerbehandlung mit Antibiotika oder Sulfonamiden. Ambulante Kontrolle am 62. Tag.

Untersuchung der LDH und der Isoenzyme im Urin:
s. Verlaufskurve (Abb. 24)
Während des gesamten Untersuchungszeitraumes war eine starke Erhöhung der LDH-Gesamtausscheidung nachweisbar. Die extremsten Werte wurden in den ersten Tagen gemessen, wobei das Maximum mit dem Einsetzen der Harnproduktion am 5. Tag zusammenfiel. Vom 18. Tag an nahm die Gesamtaktivität deutlich ab, lag aber bei allen folgenden Messungen noch immer 20 - 30mal höher als normal.
Das Isoenzymmuster blieb von der ersten Auftrennung an bis zu einer Kontrolle am 62. Tag, abgesehen von kleineren Verschiebungen, unverändert. Die Hauptaktivität war immer in den Fraktionen IV und V nachweisbar, deren Anteil an der Gesamtaktivität zwischen 60 und 80 % betrug. Dabei war die Fraktion V stets die stärkste Fraktion, Isoenzym IV die nächst geringere usw., bis zur I. Fraktion mit 1 - 5 % der Gesamtaktivität.

Patienten 15 und 16 (Tab. 4)

(15) Ha., F. ♂ 54 J. (Krankenblatt-Nr. 17 302)

Diagnose: Akutes Nierenversagen bei postoperativem Kreislaufkollaps. Zustand nach Operation einer Rezidivstruma. Bronchopneumonie.

Anamnese: 1936 Strumektomie. 1941 Operation einer Rezidivstruma. 1961 fraglicher Herzinfarkt. 1964 Operation einer Rezidivstruma. Am 3. Tag postoperativ kam es zu Puls- und Temperatur-Anstieg und einem nicht beherrschbaren Kreislaufkollaps. Einweisung in die Medizinische Klinik Tübingen.

Befund bei der Aufnahme: Somnolenz. Exikose. Starke motorische Unruhe. Keine Oedeme. Zustand nach Strumektomie. Thorax: über der Lunge vereinzelt trockene RG, keine Zeichen eines Lungenoedems. Cor: o.B. RR 125/80 mm Hg. Nierenlager beiderseits druckschmerzhaft.

Laborwerte bei der Aufnahme: Hb 16,8 g%; Ery 4,9 Mill/mm^3; HK 52 %; Leuko 20.000 mm^3. Kreatinin 12,4 mg%; Harnstoff 274 mg%; Kalium 5,4 mval/l; SLDH 140 mU/ml; SGOT 14 mU/ml. Urinbefund: Menge 15 ml/24 Stunden; Eiweiß + ; Sed: reichl. gran. Zylinder, 3-4 Leuko, vereinz. Epith.

Verlauf des ANV:
Anurie/Oligurie: bis zum Tod am 4. Tag.
Hämodialyse am: 2. Tag.

Nierendiagnostik: Keine spezielle Diagnostik.

Urinbefund:
3. Tag: Ew. + ; 20-30 Ery, 4-5 Leuko, 6-8 Epith.

Besonderheiten im klin. Verlauf:
Urinausscheidung in den ersten 24 Stunden 15 ml, dann wurde eine Hämodialyse durchgeführt. Anschließend wurden in 24 Stunden 300 ml Urin produziert. Der Harnstoff stieg vor der Dialyse auf 378 mg% und betrug 24 Stunden nach der Dialyse wieder 342 mg%. Am 4. Tag nach Beginn der Anurie verstarb der Patient im Lungenoedem.

Obduktion: Nieren beiderseits stark vergrößert, blaß mit feuchter verbreiterter Rinde.
Mikroskopisch: Harnkanälchen maximal weitgestellt mit meist noch gut kernfärbbaren und gegen das Lumen scharf abgegrenzten Epithelien. Hauptstückepith. zeigen herdförmig das Bild der sog. osmotischen Nephrose.
Lunge: beiderseits bronchopneumonische Herde.

Untersuchung der LDH und der Isoenzyme im Urin:

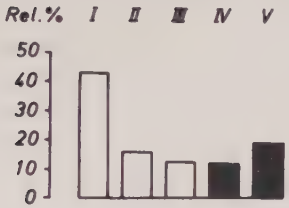
s. Abbildung 25

Eine zur Aufarbeitung ausreichende Urinmenge wurde nur am 3. Tag ausgeschieden. Die Gesamtaktivität im 24-Stunden-Urin war dabei nicht erhöht.

Das Isoenzymmuster zeigte bei deutlicher Erhöhung des IV- und V-Anteiles ein relativ normales Verhältnis der Fraktionen I - III zueinander.

Ha., F. ♂ 54 J.

3. Tag nach Einsetzen des Nierenversagens



LDH-Isoenzymmuster im Urin

LDH-Ausscheidung in 24 Std.	:	5400 I.E.
LDH-Aktivität/ml Urin	:	18 I.E.
Harnausscheidung in 24 Std.	:	300 ml
Serum-Harnstoff	:	342 mg%

Abb. 25: LDH-Darstellung im Urin bei Ha., F.

(16) Cz., L. ♀ 48 J. (Krankenblatt-Nr. 17 939)

Diagnose: Akutes Nierenversagen bei Verschluß der linken Nierenarterie nach oberer Polresektion an der linken Niere und Zustand nach Nephrektomie rechts 1937. Urogenitaltuberkulose.

Anamnese: 1937 Nephrektomie rechts wegen Nieren-Tbc. Seit 1953 Tuberkulose der linken Niere bekannt. 1960 Radikaloperation wegen Unterleibs-Tbc. Seit 1964 urämische Symptome, Hochdruck.

Wegen kolikartiger Schmerzen in der linken Nierengegend wurde jetzt eine obere Polresektion an der linken Niere mit Entfernung eines entzündlichen Konglomerates durchgeführt.

Befund bei der Aufnahme: Reduzierter AZ. Fötor urämicus. Pulmo und Cor o.B. RR 165/80 mm Hg. Druckempfindlichkeit des gesamten Unterbauches. Keine Oedeme. Totale Anurie.

Laborwerte bei der Aufnahme: Hb 7,9 g%; Ery 3,03 Mill/mm^3; HK 28 %; Reti 24 ‰; Leuko 17.200 mm^3. Kreatinin 13,2 mg%; Harnstoff 169 mg%; Kalium 4,3 mval/l; SLDH 318 mU/ml; SGOT 15 mU/ml; SGPT 14 mU/ml.

Verlauf des ANV:
Totale Anurie bis zum Tode.
Peritonealdialyse: 4. Tag
Hämodialysen am: 7. und 16. Tag
Tod am 25. Tag.

Nierendiagnostik:
4. Tag Retrograde Pyelographie. Kein Urin; es gelingt nicht, das Nierenbecken völlig zu füllen. Fraglich raumfordernder Prozeß im Bereich des Nierenbeckens.
14. Tag Isotopennephrogramm: keine renale Funktion.

Obduktion: Völliger Verschluß der linken Nierenarterie. Das Nierenparenchym war völlig nekrotisch.

Untersuchung der LDH und der Isoenzyme im Urin:

Bei totaler Anurie waren nur Serumuntersuchungen möglich (s. Tab. 8 b).

Diskussion

1. Ergebnisse der LDH-Untersuchungen im Serum

a) Auftreten von sogenannten Nierenmustern im Serum

Die Schädigung von Nierenparenchym, wie sie beim ANV auftritt, kann ähnlich wie andere Organerkrankungen zu einer Veränderung der Serum-LDH führen (siehe Einleitung). Neben einer Erhöhung der Gesamtaktivität ist auf Grund der im menschlichen Nierengewebe nachgewiesenen LDH-Isoenzymverteilung (siehe Abbildung 2) mit einem Anstieg der anodischen Isoenzymfraktionen zu rechnen. Da normalerweise im Spektrum der Serum-LDH (siehe Seite 35) die meiste Aktivität auf die Fraktionen I und II entfällt, wird sich eine Überlagerung mit Nierengewebs-LDH hauptsächlich in einem relativen Anstieg der Fraktion I gegenüber der Fraktion II bemerkbar machen. Gleichzeitig wird daraus klar, daß nur bei sehr ausgeprägter Nierenschädigung mit umfangreicher Freisetzung von Nierengewebs-LDH deutliche Veränderungen der Serum-LDH-Isoenzyme zu erwarten sind.
Das Auftreten von sogenannten "Nierenmustern" im Serum beim ANV (STREICHER et al. 1965; JAHNECKE et al. 1967) kann jeweils nur mit größter Zurückhaltung angenommen werden, da andere Erkrankungen, die nicht selten mit dem ANV kombiniert sind, die gleichen Enzymveränderungen hervorrufen können. Hauptsächlich in Frage kommen hier hämolytische Prozesse und akute Myocardschädigungen, bei denen es über eine Freisetzung von erythrozytärer bzw. Herzmuskel-LDH zu einem Anstieg der anodischen LDH-Isoenzymfraktionen kommt (HESS 1962; YAKULIS et al. 1962; DUBACH und VARIAKOJIS 1963; AMELUNG 1964; WÖRNER 1964; WILKINSON 1965; GERLACH 1966).
Bei den von JAHNECKE und Mitarbeitern (1967) veröffent-

lichten Untersuchungen der Serum-LDH bei 20 Patienten mit ANV errechnete sich im Durchschnitt eine deutliche Erhöhung der Fraktionen I und II. Es wurde eine Einschwemmung von Nierengewebs-LDH angenommen und dieses pathologische Isoenzym-Spektrum im Serum als Nierenmuster bezeichnet. Andere Ursachen für diese LDH-Veränderungen wurden jedoch nicht ausgeschlossen, müßten aber, wie zum Teil aus den angegebenen Diagnosen hervorgeht, mit in Erwägung gezogen werden.

Wie vorne angeführt wurde (Tabelle 7), waren bei den von uns untersuchten 16 Patienten nur in 7 Fällen die LDH-Isoenzymfraktionen I und II im Sinne eines "Nierenmusters" erhöht. Davon war bei 3 Fällen eine extrarenale Ursache für die Veränderung der Serum-LDH nicht auszuschließen. Bei dem Patienten Bs. H. erfolgte die erste Serum-LDH-Auftrennung erst am 18. Tag nach Einsetzen der Anurie. Bei einer wenig über dem Normalwert liegenden LDH-Gesamtaktivität im Serum waren die Isoenzymveränderungen nur gering. Da zu gleicher Zeit im EKG ein Herzmuskelschaden vermutet wurde, kann die relative Erhöhung der Fraktion I nicht mit Sicherheit auf die Nierenschädigung zurückgeführt werden. Der Patient Pr. H. zeigte am 4. Tag eine deutliche Verstärkung der Fraktion I bei ebenfalls nur mäßiger Gesamtaktivitätsvermehrung im Serum. Zu diesem Zeitpunkt war auf Grund des Blutbildes ein hämolytischer Prozeß nicht auszuschließen. Ebenfalls eine Hämolyse ist als Ursache für die Betonung der anodischen Fraktionen im Serum bei der Patientin Ba. H. anzunehmen (ausgeprägte Anämie mit Retikulozytose im Blutbild).

Wegen der völlig normalen LDH-Gesamtaktivität im Serum der Patientin Mo. I. bei der Untersuchung am 5. Tag kann hier der relative Anstieg der Fraktion I gegenüber der Fraktion II im Serum-LDH-Muster nur sehr unsicher beurteilt werden. Starke LDH-Freisetzung aus Nierengewebe erscheint unwahrscheinlich, obwohl eine andere Ursache für die Verschiebung des Musters aus den klinischen Daten nicht zu erkennen ist.

Es bleiben also von 16 Fällen noch 3 (18 %) übrig, bei denen eine Erhöhung der Serum-LDH-Fraktionen I und II nach Berücksichtigung aller Daten auf eine Schädigung von Nierenparenchym zurückgeführt werden muß. Es sind dies die Patienten Lö. F. (Diagnose: Rezidivierende Fieberschübe unklarer Genese; akutes Nierenversagen nach Kreislaufkollaps bei Novalginallergie und Erbrechen), Bau. W. (Diagnose: Crush-Nieren. Beiderseitige Nierenrindennekrosen, Thrombose der rechten Nierenarterie. Multiple Frakturen, Rückenmarksverletzung) und Cz. L. (Diagnose: Akutes Nierenversagen bei völligem Verschluß der linken Nierenarterie und Zustand nach Nephrektomie rechts. Urogenital-Tuberkulose).

Der erste Patient, Lö. F., hatte 4 Tage nach Einsetzen der Anurie eine LDH-Aktivität von 455 mU/ml im Serum. Die Erhöhung der anodischen Fraktionen wird hier in den relativen, prozentualen Verhältnissen kaum deutlich; erst die Berechnung der Absolutwerte gibt die richtigen Verhältnisse wieder. Bereits am 7. Tag ist jedoch die charakteristische Annäherung der Fraktion I an Fraktion II nicht mehr festzustellen. Als Quelle für diese anfänglich hohen LDH-Werte konnte das Herzmuskelgewebe trotz einer absoluten Arrhythmie im EKG durch die völlig normalen GOT- und CPK-Werte im Serum (siehe Kasuistik) ausgeschlossen werden.

Bei den letzten beiden Patienten, Bau. W. und Cz. L., wird mit Sicherheit die Serum-LDH von Nierengewebs-LDH überlagert. Klinisch schieden sowohl ein Myocardschaden wie eine Hämolyse aus. In beiden Fällen wurden bei der Obduktion Nekrosen des Nierenparenchyms festgestellt; bei Bau. W. als Rindennekrosen beiderseits bei rechtsseitiger Thrombose der Nierenarterie und bei Cz. L. durch völligen Verschluß der Arterie der linken Restniere. Diese Befunde erklären auch den relativ langen Zeitraum, in dem das "Nierenmuster" im Serum bei beiden Patienten nachzuweisen war (siehe Tabellen 8 a und b).

b) Vergleich der LDH-Isoenzymmuster im Serum und im Urin

Bei einem Vergleich der Serum-LDH-Isoenzyme mit den zum gleichen Zeitpunkt erfolgten Urinauftrennungen (Tabellen 8 a und b und Darstellungen der Urin-Isoenzyme in den Abbildungen 11 bis 25) wird erkennbar, daß in den entsprechenden Mustern deutliche Unterschiede bestanden.
Wie bereits aus theoretischen Erwägungen auf Grund des hohen Molekulargewichtes der LDH (siehe Einleitung; BAYLISS et al. 1933) und aus tierexperimentellen Befunden (siehe Einleitung; BETT et al. 1959; KEMP und LAURSEN 1960; SCHWARTZ 1966) nicht anders erwartet, konnte damit als Quelle für die Urin-LDH eine glomeruläre Filtration des Enzyms mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Als Grenzfall könnten die Ergebnisse der ersten 3 Untersuchungstage bei dem Patienten St. G. angesehen werden. Aber auch hier waren vom 4. Tag an eindeutige Unterschiede in den Isoenzymmustern des Serums und des Urins festzustellen (siehe Einzeldiskussion der Patienten).
Ein direkter Übertritt von Serum in den Urin, sei es durch Tubulorrhexis oder durch Verletzung der ableitenden Harnwege bei diagnostischen Eingriffen, kann ebenfalls durch das Auftreten der Serum-LDH mit entsprechender Isoenzymverteilung im Urin nachgewiesen werden. So konnte bei dem Patienten Br. Ch. als Ursache für das pathologische Urin-LDH-Muster eine Verunreinigung mit Serum ausgeschlossen werden.

2. LDH-Bestimmungsmethoden im Urin

Nachdem erstmals 1959 ROSALKI und WILKINSON die Ausscheidung der LDH im Urin gemessen hatten (die Bestimmung erfolgte im optischen Test mit Pyruvat als Substrat nach einer von WROBLEWSKI und LA DUE 1955 angegebenen Methode), bemühten sich besonders WACKER DORFMAN und AMADOR 1962 - 1964 die Untersuchung der Urin-LDH für diagnostische Zwecke nutzbar zu machen. Im Gegensatz zu ROSALKI und WILKINSON

verwandten sie im photometrischen Test Laktat als Substrat (sog. forward reaction). Diese Methode wurde dann von weiteren Arbeitsgruppen übernommen.
Heute hat sich im allgemeinen die Bestimmung der Urin-LDH mit Pyruvat (als backward reaction) durchgesetzt und wurde auch von uns bei der Gesamtaktivitätsbestimmung im Urin benützt. Stellt man die in der Literatur angegebenen Normalwerte im Urin zusammen, so fällt auf, daß bei der Methode mit Laktat wesentlich niedrigere Ausscheidungen gefunden wurden (Tabelle 2).
Zwei Veröffentlichungen von WACKER und SCHOENENBERGER (1966) und SCHOENENBERGER und WACKER (1966) zeigen, daß aus Urin zwei nicht dialysierbare Peptid-Inhibitoren der LDH isoliert werden können. Peptid 1 hemmt spezifisch LDH M_4 aber nicht LDH H_4, während Peptid 2 LDH H_4 hemmt, aber inaktiv gegen LDH M_4 ist. Für Peptid 1 scheint diese Hemmung der LDH M_4 sowohl mit NAD wie mit Laktat kompetitiv zu sein. Ob diese Inhibitoren möglicherweise die niedrigen Aktivitätswerte bei der Bestimmung der Urin-LDH in der "forward reaction" erklären, kann nicht entschieden werden. Dagegen spricht, daß WACKER und SCHOENENBERGER (1966) durch das Peptid 1 die LDH M_4 sowohl in der Reaktion Laktat zu Pyruvat wie in der umgekehrten Reaktion Pyruvat zu Laktat in gleichem Ausmaß hemmen konnten.

Bisher lagen nur wenig Angaben über das normale Verteilungsmuster der LDH-Isoenzyme im Urin vor. Mit Ausnahme der Untersuchungen von GÜTTLER und CLAUSEN (1965) wurden die Werte an Hand von sehr kleinen Fallzahlen bestimmt (Tabelle 3). Wenn auch ein Vergleich der Ergebnisse wegen der unterschiedlichen Methodik nur mit Einschränkungen möglich ist, so stimmen doch die Angaben in der Literatur weitgehend überein. Auch unsere an 19 gesunden Personen ermittelten Werte weichen nicht wesentlich von den bekannten Untersuchungsergebnissen ab (Tabelle 3).

3. Ursachen für pathologische Enzymausscheidungen im Urin beim akuten Nierenversagen

a) Herkunft der Urinenzyme beim akuten Nierenversagen

Allgemein kann man für die beim ANV im Urin vermehrt nachzuweisenden Enzyme mehrere Quellen annehmen.

- Blutzellen oder Serum gelangen durch Entzündungen, Tubulorrhexis oder eventuell auch durch Permeabilitätsstörungen der Glomeruli in die Harnkanälchen (NIETH 1966; ZOLLINGER 1966). Aus Erythrozyten und Leukozyten bzw. aus dem Serum stammende Enzyme erscheinen dann im Urin (RIGGINS und KISER 1963; BRENNER et al. 1963; BERGMANN 1965; GÜTTLER und CLAUSEN 1965; DUBACH 1966; MAC LEAN und ROBSON 1966).

- Durch eine Beeinträchtigung der energieliefernden Prozesse im Stoffwechsel der Tubuluszellen kommt es zu einer Störung der Zellmembranpermeabilität und zu einer Haft- und Bindungsschwäche für zahlreiche Enzyme und Speicherstoffe (siehe Einleitung). Diese können so, anscheinend nach einer gewissen Latenzzeit (RICHARDSON PETERS und FARBER 1955; BERGMANN und TRUSS 1964) die Zelle verlassen; ein Teil gelangt dabei auch ins Tubuluslumen und wird vom Urin fortgespült (BETT et al. 1959; KEMP und LAURSEN 1960; ROTTER et al. 1962; TRUSS 1964; BERGMANN und TRUSS 1964; BERGMANN 1965; GERLACH 1966; RAAB 1967).

- Lange und stark einwirkende Schädlichkeiten führen zu Nekrosen von Einzelzellen oder Zellgruppen in den Hauptstücken (STAEMMLER 1959; ZIMMERMANN 1960; BOHLE 1962; THOENES 1962; CAIN und FAZEKAS 1963). Durch den Zerfall dieser Zellen, die in die Tubuluslichtung abgestoßen werden, gelangen ebenfalls Zellenzyme in den Urin.

b) Ursachen für Änderungen des LDH-Isoenzymmusters im Urin beim akuten Nierenversagen

Bei den von uns untersuchten Patienten mit ANV war die Gesamtausscheidung der LDH sehr häufig höher als normal, so daß nach den oben angeführten pathogenetischen Mechanismen zusätzlich LDH in den Urin gelangt sein mußte. In allen Fällen ließen sich außerdem im Verlauf des ANV atypische Isoenzymmuster im Urin nachweisen. Eine Ursache dieser Veränderungen könnte ein Übertritt von Serum-LDH in den Urin durch erhöhte glomeruläre Filtration, Tubulorrhexis oder Verletzung der ableitenden Harnwege durch Katheterisierung sein. Wie bereits besprochen, wurde dies durch vergleichende Untersuchungen der Serum- und Urin-LDH-Isoenzyme in der Regel ausgeschlossen.
Als Erklärung für den Wandel des LDH-Isoenzymmusters haben wir zwei Hypothesen aufgestellt.

Arbeitshypothese I: Veränderung der LDH im Urin durch zelluläre und bakterielle Verunreinigungen.
Nach den in der Literatur vorliegenden Angaben wurden bei Bakteriurien mitunter eine Erhöhung der LDH-Gesamtaktivität und eine Betonung der Isoenzymfraktion I, vor allem bei Streptococcus faecalis, Escherichia coli und Bacterium proteus festgestellt (BRENNER und GILBERT 1963; DORFMAN et al. 1963 b; RIGGINS und KISER 1963; GÜTTLER und CLAUSEN 1965; MIRABILE et al. 1966). Beimengungen von Erythrozyten sollen die Urin-LDH nur beeinflussen, wenn sie mechanisch oder osmotisch zerstört werden, und zwar im Sinne einer Aktivitätszunahme und Verstärkung der Fraktionen I und II (GÜTTLER und CLAUSEN 1965; DUBACH 1966). Nach DIOGUARDI und Mitarbeitern (1964) liegt in den Erythrozyten folgende Isoenzymverteilung vor: I 44,2 %, II 39,2 %, III 14,2 %, IV 2,2 %, V 0,2 %. Demnach unterscheidet sich dieses Muster nur geringfügig von dem der Nierenrinde und dem des normalen Urins. Eine Freisetzung von erythrozytärer LDH wird sich also im Urin eher durch eine Erhöhung der Gesamt-

aktivität als durch eine deutliche Beeinflußung der Isoenzymverteilung bemerkbar machen. Dies bestätigen unsere Vorversuche, bei denen Erythrozyten in steigenden Konzentrationen zu normalem Urin zugemischt wurden. Trotz einer deutlichen Zunahme der LDH-Aktivität im Urin, welche der zugesetzten Erythrozytenzahl entsprach, zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen des LDH-Isoenzymspektrums. Lediglich eine Annäherung der relativen Größe der Fraktion I an Fraktion II (entsprechend dem LDH-Muster eines gleichzeitig aufgetrennten Erythrozytenhämolysates) wurde bei den höheren Erythrozytenkonzentrationen sichtbar. Die LDH mußte, bei Zerstörung von maximal 10 - 20 % der Zellen während achtstündiger Inkubationsdauer, zum größten Teil aus intakten Erythrozyten abgegeben worden sein. Um die Gesamtaktivität im Urin zu verdoppeln, war ein Zusatz von mehr als 11 000 Erythrozyten pro mm^3 notwendig. Das entspräche bei der Sedimentuntersuchung einem massiven Befund mit massenhaft Erythrozyten pro Gesichtsfeld.
Etwas anders liegen die Dinge bei Verunreinigungen mit Leukozyten. Diese haben ein gänzlich anderes LDH-Isoenzymmuster als der Normalurin. DIOGUARDI und Mitarbeiter (1963) geben folgende Verteilung an: I 4,6 %, II 9,6 %, III 16,3 %, IV 26,3 %, V 43,2 %. Daraus erklärt sich, daß bei Leukozyturien neben einem Anstieg der Gesamtaktivität (BRENNER und GILBERT 1963) eine Vermehrung der LDH-Fraktionen IV und V im Urin beobachtet wurde (GÜTTLER und CLAUSEN 1965; DUBACH 1966). Die gleichen Ergebnisse erhielten wir bei den Vorversuchen, bei denen Leukozyten in verschiedenen Konzentrationen im Urin inkubiert oder cytolysiert wurden. Auch hier stieg die Gesamtaktivität in Abhängigkeit von der Zellzahl stark an und erreichte ihre höchsten Werte nach völliger Zerstörung aller zugegebenen Leukozyten. Aus den Isoenzymspektren ging hervor, daß hauptsächlich die kathodischen Fraktionen entsprechend dem leukozytären LDH-Muster zunahmen. Der Vergleich der Leukozytenzahlen vor und nach Inkubation zeigt, daß während

acht Stunden ein Zerfall der zugesetzten Zellen im Urin praktisch nicht auftrat. Die LDH wurde also aus den intakten Zellen an den Urin abgegeben. Auch hier entsprach die niedrigste Leukozytenkonzentration (56 Zellen/mm^3) bereits einer starken Verunreinigung mit "massenhaft Leukozyten pro Gesichtsfeld" bei der Sedimentuntersuchung.
Nach diesen Vorversuchen mit Erythrozyten- und Leukozytenzusätzen können diese Zellen im Urin zu einer Änderung der LDH-Gesamtaktivität und des Isoenzymmusters führen. Die Verunreinigungen müssen aber schon sehr stark sein, um die normale Gesamtaktivität zu verdoppeln. Massive Leukozyturien werden das Urin-Isoenzymspektrum (durch Verstärkung der kathodischen Fraktionen) viel auffälliger verändern als entsprechende Erythrozyturien. Bei Urinsedimentbefunden bis zu "50 Zellen pro Gesichtsfeld" ist nach unseren Inkubationsversuchen sowohl bei Erythrozyten wie bei Leukozyten eine deutliche Änderung der Isoenzymverteilung noch nicht zu erwarten. Die Gesamtaktivitätserhöhung wird in diesen Fällen nicht mehr als 20 % betragen.

Arbeitshypothese II: Beim ANV wird aus geschädigtem Nierengewebe LDH frei und gelangt in den Urin. Eine Änderung des Isoenzymmusters erfolgt in der Nierenzelle selbst und wird bedingt durch die jeweiligen Stoffwechselverhältnisse. Bekanntermaßen ist das Nierengewebe, besonders die hochdifferenzierten Tubuluszellen, außerordentlich empfindlich für toxische und hypoxämische Schädigungen (SARRE 1967). Wie THORN (1962) im Tierversuch zeigen konnte, kommt es bei Ischämie sehr rasch zu einer Beeinträchtigung der oxydativen Phosphorylierung und einem Abfall des energiereichen Adenosintriphosphates in der Nierenrinde. Der gleichzeitig nachweisbare Milchsäureanstieg, der allerdings nicht so ausgeprägt ist wie bei anderen Organen, deutet auf eine gesteigerte anaerobe Energiegewinnung hin. Die Umwandlung des bei Störung des oxydativen Abbaues sich anhäufenden Pyruvates zum Laktat wird durch die LDH katalysiert. Nun unterscheiden sich die fünf Isoenzymfraktionen der LDH

in ihrer Affinität zum Pyruvat. Bei höheren Pyruvatkonzentrationen liegt das Optimum des Substratumsatzes bei den kathodischen Fraktionen; entsprechend werden durch hohe Pyruvatkonzentrationen die Fraktionen I bis III gehemmt, während die Fraktionen IV und V optimal wirksam sind (siehe Tabelle 1; WIELAND und PFLEIDERER 1962; WACHSMUTH und PFLEIDERER 1962/1963; STAMBAUGH und POST 1966 a und b; LATNER et al. 1966). Wie bereits vorne angeführt (siehe Einleitung) nehmen WACHSMUTH (1964; 1965) und zahlreiche andere Arbeitsgruppen an, daß die Stoffwechselsituation der Zelle durch Aktivierung der entsprechenden Gene die LDH-Synthese steuern kann im Sinne einer optimalen Ausnutzung. Für den Fall eines verminderten Sauerstoffangebotes oder einer toxischen Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels in der Niere würde also speziell in den besonders empfindlichen Tubuluszellen durch die Anaerobiose eine verstärkte Bildung von M-Untereinheiten induziert. Zwangsläufig muß dies zu einer Vermehrung der kathodischen Isoenzymfraktionen V (M_4) und IV (HM_3) und einer relativen Abnahme der Fraktionen I und II (H_4 und H_3M) führen. Ähnliche Überlegungen finden sich bei MARKERT und URSPRUNG (1962) sowie GÜTTLER und CLAUSEN (1965).
Nach neueren Untersuchungen von GOODFRIEND et al. (1966) wird die LDH-Synthese direkt durch den Sauerstoffdruck im Gewebe beeinflußt (siehe Einleitung). Beim ANV kommt es in der Schädigungsphase zu einem Absinken des Sauerstoffdruckes im Nierengewebe (Ischämie, reflektorische Minderdurchblutung; bei Wirksamwerden des Thurau-Mechanismus sinkt der Sauerstoffdruck besonders am tubulären System ab). Daraus würde eine verstärkte Produktion von M-Untereinheiten resultieren. Durch Ausbildung des interstitiellen Oedemes werden in erster Linie die Tubuluszellen in ihrer Sauerstoff-Versorgung beeinträchtigt (Verlängerung des Diffusionsweges zwischen Blutkapillare und Tubuluszelle; ZOLLINGER 1966). Somit würden auch dadurch über eine Steigerung der Syntheserate von M-Untereinheiten die kathodischen Isoenzymfraktionen vermehrt gebildet.

Das LDH-Isoenzymspektrum des Nierenmarkes und der Papillen unterscheidet sich von dem der anderen Nierenabschnitte und dem des normalen Urines durch eine Betonung der kathodischen Fraktionen (siehe Abbildung 2). Kommt es durch eine Schädigung vorwiegend zu Zelluntergängen im Nierenmark, so muß die freiwerdende Gewebs-LDH im Urin eine Änderung der Isoenzymverteilung bewirken. Das Nierenmark ist jedoch gegen Schädigungen, vor allem auch Ischämien, viel widerstandsfähiger als die übrigen Nierenabschnitte (ROTTER et al. 1962). Pathologisch-anatomisch finden sich beim ANV im Mark nur selten Zelluntergänge (ZOLLINGER 1966). Zu größeren Gewebsschädigungen im Mark- und Papillenbereich mit LDH-Freisetzung wird es beim ANV hauptsächlich im Zusammenhang mit einer bereits vorhandenen oder aufgepfropften Pyelonephritis kommen. Ob chronisch verlaufende Entzündungen auch eine dauernde Schädigung des Zellstoffwechsels mit einer Verschiebung der LDH-Synthese zugunsten der kathodischen Fraktionen nach sich ziehen, ist schwer zu entscheiden. Einmal sind normalerweise in dieser Nierenregion die Fraktionen IV und V bereits stärker nachweisbar, zum anderen können durch Leukozyturien ähnliche Veränderungen vorgetäuscht werden.
Die Möglichkeit, daß Tubuluszellregenerate, welche sich als Ersatz für nekrotische Zellen bilden (CAIN 1961; ROTTER et al. 1962; BOHLE 1962; CAIN und FAZEKAS 1963), ein undifferenziertes LDH-Muster mit gleichmäßig hohen Fraktionen I bis V besitzen und in den Urin abgeben, soll nur erwähnt werden. Mit Ausreifung der Regenerate könnte eine Normalisierung der LDH-Isoenzyme erfolgen. Änderungen der LDH-Muster in entwickelnden Geweben sind vielfach beschrieben (Übersicht bei WILKINSON 1965 und LATNER und SKILLEN 1968) und von PFLEIDERER und WACHSMUTH 1961 an menschlichen embryonalen Nieren untersucht worden.

Nochmals zusammengefaßt sagt die Arbeitshypothese II also aus: Beim ANV entsteht durch eine hypoxämische, toxische oder bakterielle Schädigung eine energetische Insuffizienz

in der Nierenzelle. Entweder durch Zelluntergang oder durch Membranpermeabilitätsstörungen gelangt die Gewebs-LDH in den Urin. Gleichzeitig verschiebt sich in den geschädigten Zellen auf Grund der Anaerobiose bzw. des Sauerstoffmangels die Synthese der LDH-Untereinheiten zugunsten des "M-Typs". Daraus resultiert im Isoenzymbild eine Verstärkung der kathodisch wandernden Fraktionen. Nach Abklingen der Schädigung und Normalisierung des Zellstoffwechsels verläuft die Entwicklung in Richtung einer normalen Isoenzymverteilung.

4. Besprechung der Ursachen für Änderungen der LDH-Isoenzymmuster im Urin bei den einzelnen Patienten

Bei den von uns untersuchten Fällen ergab sich nach dem Verhalten der LDH bzw. der Isoenzyme im Urin während des Krankheitsverlaufes empirisch eine Unterteilung in 4 Gruppen (Abbildung 10). Dabei wurde bewußt die klinische Phaseneinteilung des ANV gewählt, um die Veränderungen des Isoenzymmusters darzustellen, obwohl bei einigen Patienten in dieser Hinsicht größere Unterschiede auftraten. Im Rahmen dieses Schemas sollen die speziellen Befunde bei den einzelnen Patienten diskutiert werden.

In Gruppe A kam es nach Ereignissen, die durch Ischämie oder toxische Einwirkung das Tubulusepithel schädigten, zum ANV. In der Phase der Anurie-Oligurie wurden bei normaler bis gering erhöhter Gesamtaktivität vermehrt die LDH-Isoenzymfraktionen IV und V im Urin ausgeschieden. Dies kann als Hinweis auf eine Schädigung des oxydativen Stoffwechsels der Tubuluszellen mit vermehrter Bildung der Fraktionen IV und V und Störung der Membranpermeabilität angesehen werden (Arbeitshypothese II). Ein größerer Zelluntergang in der Nierenrinde kann bei den geringen Aktivitäten in den Fraktionen I und II ausgeschlossen werden. Mit dem Einsetzen der Polyurie steigt die LDH-Gesamtausscheidung

an. Nach der jetzt typisch "anaeroben" Isoenzymverteilung im Urin zu schließen, bleibt während der Polyurie der Stoffwechsel in den Tubulusepithelien weiter gestört. Mit Normalisierung der Nierenfunktion verschiebt sich das Aktivitätsmaximum im Urin wieder zu den anodischen Fraktionen bis das normale Muster erreicht ist. Das bedeutet nach der Arbeitshypothese II, daß in den Urin nur noch LDH aus Nierenzellen gelangt, die unter optimalen aeroben Bedingungen arbeiten. Dabei geht die Gesamtausscheidung der LDH im Urin im allgemeinen wieder auf Normalwerte zurück. Eine Beeinflußung des LDH-Isoenzymmusters durch Leukozyten war nach den Urinsedimentuntersuchungen weitgehend unwahrscheinlich.

Charakteristisch für diese Gruppe sind die Verlaufsbeobachtungen bei den Patienten Tr. M. und St. G. Bei dem Krankheitsbild der 62jährigen Tr. M. kommen ätiologisch mehrere auslösende Faktoren (schweres stumpfes Trauma, Laparotomie, fragliche Hämolyse, Hämoglobin- und Myoglobinfreisetzung im Bereich der Prellungen an der rechten Körperhälfte) in Frage. Die ersten Urinuntersuchungen führten wir am 3. Tag nach Einsetzen der Anurie durch. Hier wurde schon eine Zunahme der Fraktionen IV und V deutlich, wobei aber die Höhe der Fraktionen I bis III für einen großen Anteil von normaler Nierengewebs-LDH sprach. Auch am 4. Tag fand sich bei erhöhter Gesamtausscheidung und schon stark ausgeprägten kathodischen Isoenzymfraktionen noch sehr viel Aktivität in der I. Fraktion. Ein Teil der Urin-LDH müßte also nach Hypothese II aus abgestorbenen Tubulusepithelien stammen oder aus Zellen, die bereits vermehrt kathodisch wandernde LDH-Isoenzyme bildeten, daneben aber noch die ursprüngliche LDH an den Urin verloren. In den nächsten Tagen während der polyurischen Phase erreichte die Gesamtausscheidung das Drei- bis Sechsfache der Norm. Zu erklären wäre dies mit der erhöhten Membranpermeabilität der geschädigten Zellen und einer erhöhten Mauserungsrate. Mit rückläufiger Harnmenge am

16. Tag nahmen im Isoenzymmuster die Fraktionen I bis III wieder zu. Parallel zur Erholung der Nierenfunktion normalisierte sich das Isoenzymmuster, bei Rückgang der Fraktionen IV und V.
Lediglich bei der Aufnahme wurden geringfügige Erythrozytenbeimengungen im Urin festgestellt, die jedoch auf Grund der Isoenzymbefunde ohne Einfluß auf die Urin-LDH blieben. Bei allen späteren Untersuchungen war der Urinbefund unauffällig, nur einmal am 17. Tag wurde eine Vermehrung der Leukozyten beobachtet. Die Erhöhung der kathodischen Fraktionen kann also nicht auf eine, nach der Arbeitshypothese I mögliche, Überlagerung durch leukozytäre LDH zurückgeführt werden.

Die Ursache des ANV bei dem 31jährigen St. G. war ein Suizidversuch mit Schlafmitteln, nachfolgender Bewußtlosigkeit, Hämolyse und Leberschädigung. Der Patient wurde etwa zwölf Stunden nach Einnahme der Medikamente in die Klinik eingeliefert. Daher konnte vom Einsetzen der Anurie die LDH-Bestimmung im Urin durchgeführt werden. Das Isoenzymmuster im Urin ließ in den ersten Tagen bereits eine mäßige Zunahme der Fraktionen IV und V erkennen. Daneben fiel eine relative Vermehrung von Fraktion II bei erhöhter LDH-Gesamtausscheidung auf. Veränderungen solcher Art können bei Freisetzung erythrozytärer LDH auftreten, so zum Beispiel bei einer Hämolyse im Urin (Hypothese I). Dafür sprach der Laborwert von 9,5 mg% freiem Hämoglobin im Urin. Andererseits bestand hier die Möglichkeit, daß über eine erhöhte glomeruläre Permeabilität neben freiem Hämoglobin aus dem Blut auch Serum-LDH in den Urin gelangt war. Stellt man die Urin- und Serummuster einander gegenüber (Tabelle 8 a und Abbildung 16), so ergeben sich in den ersten Tagen vor allem in den Fraktionen IV und V Unterschiede, die eine Identität unwahrscheinlich machen. Vom 4. Tag an sind die Muster so different, daß eine gemeinsame Herkunft mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Am 7. Tag, nachdem die Polyurie bereits voll

eingesetzt hatte, konnte ein voll ausgebildetes "anaerobes" LDH-Isoenzymmuster im Urin nachgewiesen werden. Am 15. Tag wurden Rückbildungstendenzen erkennbar mit Anstieg der Fraktion I und Rückgang der kathodischen Anteile an der Gesamtaktivität. Schließlich erschien am 25. Tag ein ganz normales Isoenzymmuster im Urin. Eine deutliche Leukozytenvermehrung im Urin wurde lediglich am 12. Tag festgestellt. Eine Beeinflussung der Isoenzymverteilung an diesem Tag ist nicht auszuschließen. Die ausgeprägten Veränderungen können jedoch kaum alleine auf die Leukozyten zurückgeführt werden. Dazu war die Zellzahl im Urin zu niedrig. Ähnliche LDH-Muster waren außerdem an den vorhergehenden und nachfolgenden Tagen ohne eine verstärkte Leukozyturie nachweisbar.
Auch bei diesem Patienten trat also nach einer Schädigung des Nierengewebes eine Verstärkung der kathodischen Fraktionen auf, die allerdings in den ersten Tagen durch vorwiegend anodisch wandernde Erythrozyten- oder Serum-LDH überlagert sein könnte. Auffallend war wiederum die relativ späte Ausbildung der größten Veränderungen in der Phase der Polyurie.

In dieser Gruppe befinden sich noch weitere fünf Patienten, von denen jeweils kurz die Besonderheiten diskutiert werden müssen.
Von dem Patienten Bs. H., bei dem das ANV nach einem protrahierten Kollaps (vermutlich bei Colisepsis) auftrat, liegen aus der Phase der Oligurie keine Untersuchungsergebnisse vor. Bei der Bestimmung der Gesamtaktivität am 11. Tag war diese bei einer Urinmenge von 900 ml in 24 Stunden bereits stark erhöht. Die erste Auftrennung der Isoenzyme erfolgte in der polyurischen Phase am 18. Tag und ließ ebenso wie am 21. Tag 65 % bis 82 % der Aktivität in der IV. und V. Fraktion erkennen. Dieses Bild mit einer sehr hohen LDH-Ausscheidung (am 21. Tag betrug die LDH-Aktivität im Urin mehr als 10^6 mU in 24 Stunden) beobachteten wir bei Pyurien (siehe Gruppe D). Auch bei Bs. H. fanden sich zwischen dem 11. und 25. Tag zahlreiche Leukozyten im Urin-

sediment. Kulturell wurden aus dem Urin Escherichia coli, Bacterium proteus und Streptococcus faecalis gezüchtet. Eine bei der bakteriellen Verunreinigung möglicherweise zu erwartende Verstärkung der anodischen Fraktionen I und II (siehe Arbeitshypothese I) war nicht nachzuweisen. Man könnte also annehmen, daß die zu dieser Zeit im Urin nachgewiesene LDH zum größten Teil aus Leukozyten stammte. Anders als bei Gruppe D änderte sich jedoch vom 28. Tag an die Isoenzymverteilung grundlegend. Der Rückgang der Fraktionen IV und V ist zum Teil damit zu erklären, daß jetzt keine erhöhten Leukozytenzahlen im Urin mehr bestanden. Besonders jedoch an der Fraktion I der Urin-LDH, die nicht nur relativ, sondern auch absolut von 11 500 mU/24 Std. am 18. Tag auf 60 000 mU/24 Std. am 28. Tag zunahm, wird deutlich, daß sich hier Veränderungen der Nierengewebs-LDH abspielten, die im Urin von Leukozyten-LDH verschleiert wurden. Am 30. Tag sah das LDH-Muster so aus, wie wir es sonst in der Gruppe A in der Rekonvaleszenzphase feststellen konnten. Leider war in diesem Fall eine weitere Kontrolle wegen Verlegung des Patienten nicht möglich.

Bei dem Patienten El. S. entwickelte sich das Nierenversagen aus einer typischen Schocksituation nach einer Verletzung mit Blutungskollaps, massiven Bluttransfusionen und Amputation eines Beines. Es wurde am 4. Tag nach Einsetzen des ANV eine Hämodialyse durchgeführt; zwei Tage später kam die Urinproduktion in Gang. Die LDH-Gesamtaktivität im Urin war während dieser Zeit nur am 5. Tag deutlich vermehrt. Die Isoenzyme im Urin zeigten in der anurisch-oligurischen Phase die typischen Veränderungen, ließen jedoch im weiteren Verlauf einige Besonderheiten erkennen. So waren am 6. Tag beim Übergang zur polyurischen Phase zwar die Fraktionen IV und V relativ und vor allem absolut stark erhöht, das relative Verhältnis der anodischen Fraktionen verschob sich jedoch schon weitgehend zugunsten der Fraktion I. In den nächsten Tagen normalisierten sich die Isoenzyme fast völlig, die Gesamtausscheidung

war nur noch geringfügig erhöht. Das könnte bedeuten, daß sich die Stoffwechseltätigkeit der Tubuluszellen sehr rasch gebessert hatte. Entsprechend den aeroben Bedingungen wurden wieder hauptsächlich die ersten drei Isoenzymfraktionen gebildet. Vom 11. Tag an wurde bei zunehmender LDH-Ausscheidung ein erneuter Anstieg der kathodischen Fraktionen sichtbar, der unter relativem Rückgang der Fraktionen I bis III am 24. Tag sein Maximum erreichte. Da zur gleichen Zeit eine klinisch und röntgenologisch gesicherte interstitielle Pneumonie mit hochfebrilen Temperaturen bei fraglicher Pneumokokkensepsis ablief, liegt die Vermutung nahe, daß es zu einer erneuten Schädigung des empfindlichen Nierengewebes gekommen war (Arbeitshypothese II). Nach Ausheilung dieser zusätzlichen Erkrankung konnte man in den Isoenzymen der Urin-LDH eine Tendenz zur Normalisierung erkennen, die bei der letzten Untersuchung sehr deutlich, aber noch nicht abgeschlossen war. Während des ganzen Untersuchungszeitraumes wurde lediglich am 27. Tag eine geringe Leukozytenvermehrung im Urin beobachtet. Das LDH-Isoenzymmuster blieb aber entsprechend den niedrigen Zellzahlen davon unbeeinflußt.

Im Rahmen einer Typhuserkrankung (Salmonella typhimurium) mit mehrtägigem Brechdurchfall und Kreislaufkollaps trat bei der Patientin Hu. E. das ANV auf. Etwa sechs Monate nach Erkrankungsbeginn wurde eine "alte" interstitielle Nephritis histologisch gesichert. Es ist anzunehmen, daß sie ursächlich am Versagen der Nierenfunktion mit beteiligt war. Trotz einer Hämodialyse am 7. Tag nach Anuriebeginn setzte eine ausreichende Urinproduktion nur sehr zögernd etwa ab dem 12. Tag ein.
Die Auftrennung der LDH-Isoenzyme konnte nur bis zum 12. Tag durchgeführt werden, da eine Einengung des Urines wegen der Salmonellenausscheidung nicht möglich war. In der anurisch-oligurischen Phase zeigte sich wiederum die Verschiebung des Aktivitätsmaximums zugunsten der IV. und V. Fraktion. Die relative Größe der Fraktionen I und II, wobei

bis zum 6. Tag Fraktion II größer als Fraktion I war, kann durch eine bis zum 12. Tag nachweisbare Hämaturie verursacht worden sein. Eine Vermehrung von Leukozyten im Urin war nicht festzustellen. Da die Gesamtaktivität im Urin in dieser Phase normal oder sogar erniedrigt war, kann allerdings nicht viel Erythrozyten-LDH frei geworden sein. Übertritte von Serum-LDH in den Urin konnten durch gleichzeitige Bestimmung der Serum-Isoenzyme ausgeschlossen werden (vergleiche Tabelle 8 a und Abbildung 13). Auch hier könnten die vorwiegend kathodisch wandernden LDH-Anteile aus den in ihrem Stoffwechsel geschädigten Tubulusepithelien stammen (Arbeitshypothese II).

Der Patient Lö. F. erhielt bei einer Fieberattacke unklarer Genese eine Novalgininjektion. Im Anschluß daran kam es zu einem schweren Kreislaufkollaps, dem ein ANV folgte. Wir konnten vom 4. Tag nach Einsetzen der Oligurie die Urin-LDH und ihre Isoenzyme untersuchen. Zu diesem Zeitpunkt kam die Urinausscheidung gerade in Gang. Auch hier waren die kathodischen Fraktionen IV und V in den ersten Tagen bei normaler Gesamtaktivität deutlich verstärkt, das Muster insgesamt entsprach einem "Intermediärtyp" mit einem Maximum in Fraktion III. Vom 10. Tag an, in der polyurischen Phase, begann sich das Muster zu normalisieren. Außergewöhnlich war, daß auf dem Höhepunkt der Polyurie vom 14. bis 20. Tag bei hoher LDH-Ausscheidung die Fraktionen IV und V im Urin nicht mehr elektrophoretisch nachzuweisen waren, während die Fraktionen I bis III in der normalen Verteilung vorlagen. Am 27. Tag wurden wieder alle fünf Isoenzymbanden bei der Auftrennung im Urin in üblicher Stärke sichtbar. Bei einer Kontrolle, etwa 2 ½ Monate später, waren Nierenfunktion, Urin-LDH und Isoenzyme nicht pathologisch verändert.
Als Erklärung für die erhöhte Gesamtaktivität im Urin während der polyurischen Phase bis zum 33. Tag könnte eine erhöhte Mauserungsrate der Tubuluszellen angenommen werden. Die LDH-Produktion in den Zellen war dann in diesem Stadium

bereits wieder auf normale Verhältnisse umgestellt. Eine Mikrohämaturie bis zum 11. Tag scheint die LDH-Isoenzyme nicht wesentlich verändert zu haben, wie es auch bei den niedrigen Zellzahlen nicht anders zu erwarten war. Eine Leukozyturie trat nicht auf.

Bei der letzten Patientin dieser Gruppe, Mo. I., kam es im 6. Schwangerschaftsmonat im Verlauf einer akuten Pyelonephritis zum plötzlichen Nierenversagen. In der Phase der Oligurie konnten keine Isoenzymauftrennungen durchgeführt werden, die LDH-Gesamtausscheidung war am 4. und 5. Tag nicht erhöht. Klinisch besserte sich das Krankheitsbild sehr rasch. Am 6. Tag hatte die Urinproduktion voll eingesetzt, am 9. Tag waren die Rest-N-Substanzen im Serum zur Norm abgesunken. Die Patientin wurde deshalb bereits am 11. Tag in ihr Heimatkrankenhaus zurückverlegt. Übereinstimmend mit der schnellen Erholung der Nierenfunktion wandelte sich auch das Verhältnis der LDH-Isoenzyme im Urin. Nachdem am 6. Tag 72 % der Aktivität auf die Fraktionen IV und V entfielen, waren am 9. und 10. Tag, bei völliger Umkehr des Musters, lediglich in der Fraktion V noch geringe Abweichungen von der Normalverteilung festzustellen. Die Gesamtaktivität im Urin zeigte ansteigende Tendenz und betrug zuletzt über 31 000 mU/24 Std. Die Veränderungen der LDH-Isoenzymmuster erfolgten, obwohl an allen Tagen im Urin zahlreiche Leukozyten nachzuweisen waren. Nimmt man an, daß die LDH im Urin am 6. Tag zum größten Teil aus Leukozyten stammte, was nach der Isoenzymverteilung möglich wäre, so stellt sich die Frage, warum trotz weiter bestehender Leukozyturie am 8. und vor allem am 9. und 10. Tag sich das Bild so stark ändern konnte. Außerdem deutet der Anstieg der Urinaktivität bei dem normalen Muster auf eine andere Quelle hin. Eine Vermehrung von Erythrozyten im Urin bestand nicht, auffallend waren lediglich die zahlreichen Platten- und Rundepithelien. Für sie gilt dasselbe wie für die Leukozytenbeimengungen. Bakterielle Verunreinigungen waren zu diesem Zeitpunkt nicht nachzu-

weisen.
Bei der akuten Pyelonephritis fand mit Sicherheit eine Schädigung des Nierenmarkes statt. Diese könnte an der Erhöhung der LDH-Fraktionen IV und V im Urin mitgewirkt haben. Unerklärt bleibt damit der starke Anstieg der Aktivität in den anodischen Fraktionen während der Besserungsphase des Krankheitsbildes. Dem Anschein nach bestimmten wohl auch in diesem Fall die Tubuluszellen (Arbeitshypothese II) weitgehend das Isoenzymmuster des Urines.

In der Gruppe B sind zwei Patienten zusammengefaßt, bei denen sich nach dem ANV die Nierenfunktion nicht mehr erholte. Beide verstarben in der Urämie. Aus dem Verhalten der Urin-LDH lassen sich folgende Schlüsse ziehen. Bei normaler bis erniedrigter Gesamtausscheidung war ein wesentlicher Untergang von Nierengewebe unwahrscheinlich. Die Isoenzymverteilungen, welche eine zunehmende Verschiebung zugunsten der kathodischen Fraktionen erkennen ließen, sprechen für eine gestörte Enzymsynthese in den Tubuluszellen. Entweder durch eine einmalige sehr starke oder durch eine fortdauernde Schädigung waren die Zellen nicht in der Lage, ihren oxydativen Stoffwechsel zu normalisieren und ihre Funktion voll aufzunehmen. Bei überwiegend anaeroben Bedingungen bildeten die Tubuluszellen mehr und mehr kathodisch wandernde Isoenzyme aus, die das Urinmuster bestimmten (Arbeitshypothese II).

Bei dem 74jährigen Patienten Br. Ch. muß auf Grund der klinischen Befunde als Ursache des ANV mit anfänglich fast totaler Anurie eine beiderseitige Nierenarterienthrombose angenommen werden. Im Isotopennephrogramm war am 8. Tag nur rechtsseitig eine geringe Restfunktion der Niere nachzuweisen. Die am 7. Tag nach Anuriebeginn erstmals durchgeführten LDH-Bestimmungen zeigten bei normaler Gesamtaktivität eine Verstärkung der Fraktionen IV und V und eine sehr niedrige Fraktion I. Die vorübergehend erhöhte Gesamt-LDH am 8. Tag kann auf die Erythrozyturie nach retrogradem

Pyelogramm am Vortag zurückgeführt werden. Dafür spricht auch die Annäherung der Fraktion II an Fraktion I im Isoenzymspektrum am 8. und 9. Tag. Übertritte von Serum-LDH in den Urin könnten durch Verletzungen bei der Katheterisierung der Ureteren verursacht worden sein. Bei Vergleich der Serum- und Urin-Isoenzymmuster, speziell am 7. Tag, zeigten sich jedoch große Unterschiede (Tabelle 8 a und Abbildung 18). Nach einer Hämodialyse am 9. Tag änderte sich klinisch nur wenig. Die Urin-LDH wurde ebenfalls nicht eindeutig beeinflußt. Bis zum Tode am 14. Tag war die LDH-Ausscheidung im Urin nur unwesentlich erhöht. Von der Aktivität entfiel zunehmend mehr auf die Fraktionen IV und V, die am 12. Tag auf zusammen 50 Rel. % angewachsen waren.

Bei dem Patienten Pr. H. lag dem ANV eine hypoxämische Schädigung der Nieren bei Delirium, massiver Sedierung und einer Dauerschlafbehandlung mit Presureninfusionen zugrunde. Über Dauer und Schweregrad der Hypoxie lassen sich keine Angaben machen. Am 3. Tag nach Einsetzen der Anurie wurde der Patient zur Hämodialyse aufgenommen. Zu diesem Zeitpunkt konnten wir mit den LDH-Untersuchungen beginnen. Trotz dreimaliger extrakorporaler Dialyse am 3., 9. und 16. Tag setzte die Nierenfunktion niemals voll ein. Zwei Nierenbiopsien am 13. und 44. Tag und die postmortale Punktion sicherten die Diagnose: akutes Nierenversagen. Parenchymnekrosen waren im Biopsiematerial nie zu sehen; am 44. Tag wurde sogar bei sehr flachen Tubuluszellen eine Regeneration des Epithels vermutet. Bis zum 72. Tag blieb der Allgemeinzustand des Patienten relativ gut; von da an wurde eine zunehmende Verschlechterung des Krankheitsbildes deutlich. Am 94. Tag trat der Tod ein. Während dieser außergewöhnlich langen Phase, die der Patient trotz weitgehendem Ausfall der Nierenfunktion noch lebte, wurde engmaschig die LDH und ihre Isoenzymverteilung im Urin verfolgt. Die wichtigsten Ergebnisse sind in den Abbildungen 19 a und b zusammengefaßt.

Die LDH-Gesamtbestimmung im Urin, welche anfangs normale von der 3. Krankheitswoche an eher erniedrigte Werte ergab, läßt den Schluß zu, daß ein plötzlicher Untergang größerer Nierengewebsanteile nicht erfolgte. Bei der Auftrennung der Isoenzyme zeigte sich, daß die Fraktionen IV und V bereits in den ersten Tagen relativ, vor allem aber absolut deutlich vermehrt ausgeschieden wurden. Änderungen der Aktivitätsverteilung in den einzelnen LDH-Fraktionen traten im Gesamtverlauf mehrmals auf. Das Isoenzymmuster des 14. Tages wurde wahrscheinlich geprägt durch erythrozytäre LDH bei einer Makrohämaturie nach vorausgegangener Nierenpunktion (Arbeitshypothese I). Völlig anders als erwartet stellten sich die Isoenzyme zwischen dem 22. und 24. Tag dar. Eine Erklärung für diese scheinbar normalen LDH-Muster können wir nicht geben. Vom 25. Tag an vergrößerte sich der Anteil der kathodischen Fraktionen und erreichte am 39. Tag sein vorläufiges Maximum. Bis kurz vor dem Tode glich das Isoenzymmuster dann mehr einem Intermediärtyp, wie er vorwiegend von undifferenzierten Zellen produziert wird. In dem am 44. Tag bioptisch gewonnenen Nierengewebe wurden flache Tubulusepithelien nachgewiesen. Es könnte sich nach der Isoenzymverteilung im Urin um noch undifferenzierte Regenerate oder um entdifferenzierte Tubulusepithelien gehandelt haben. Ein völliges Ausreifen bzw. eine Wiederherstellung der vollen Funktion ist anscheinend bis zum Tode des Patienten nicht möglich gewesen.

Die Leukozytenzahl im Urin war lediglich bei der Erstuntersuchung am 3. Tag erhöht. Ein deutlicher Einfluß von leukozytärer LDH auf das Isoenzymmuster war jedoch nicht festzustellen. An den Tagen mit ausgeprägten Aktivitätsmaxima in den kathodischen Fraktionen (38., 61. und 81.Tag) waren nur null bis maximal fünf Leukozyten pro Gesichtsfeld im Urin zu finden. Damit scheiden Leukozyten (Arbeitshypothese I) als Ursache für einen Wandel des Isoenzymmusters im Urin aus.

Gruppe C besteht nur aus einem Patienten, Bau. W., bei dem sich nach einem schweren Trauma mit multiplen Verletzungen ein ANV einstellte. Bei der Autopsie wurden an beiden Nieren ausgedehnte Rindennekrosen festgestellt. Klinisch setzte nach einer 4 - 5 Tage dauernden oligurischen Phase die Urinproduktion überschießend ein. Trotzdem gingen die Harnstoff- und Kreatininwerte im Blut nur wenig zurück. Man muß hier wohl überlegen, ob es sich um eine echte Polyurie gehandelt hat oder um eine ausgeprägte Oligurie mit völligem Sistieren der tubulären Rückresorption und Ausscheidung des Primärfiltrates (ZOLLINGER 1966). Am 16. Tag kam es nach zweitägigem Koma bei Urämie zum Tod im Herzkreislaufversagen. Die am 4. Tag nach Einsetzen der Oligurie begonnenen Bestimmungen der Urin-LDH ließen bei noch eingeschränkter Harnmenge eine Vermehrung der Gesamtaktivität erkennen, die während der Polyurie noch wesentlich zunahm. Da ein Übertritt von Serum-LDH in den Urin beim Vergleich der entsprechenden Isoenzymmuster ausgeschlossen werden konnte (Tabelle 8 a und Abbildung 20), mußte es also zu einer vermehrten Freisetzung von zellulärer LDH gekommen sein. Auf Grund der Sedimentbefunde scheiden vom 6. Tag an Erythrozyten und Leukozyten als Quelle weitgehend aus. Bei histologisch gesicherten Rindennekrosen beiderseits muß man annehmen, daß die LDH im Urin aus den abgestorbenen tubulären Zellen stammt.

Verfolgt man das Bild der Isoenzyme, so ergab sich am 4. Tag eine gleichmäßige Aktivitätsverteilung auf alle Fraktionen, wobei allerdings der Urin durch zahlreiche Erythrozyten und Leukozyten stark verunreinigt war. Vom 6. Tag an hatte sich das Muster der LDH gewandelt und näherte sich immer mehr der Isoenzymverteilung in der Nierenrinde. Im Verlauf der "Polyurie" wurde aus den durchspülten Tubuli die freigesetzte LDH abgeschwemmt. Im Hinblick auf die gesicherte Nierenrindennekrose muß man annehmen, daß in den meisten Zellen eine Änderung der Isoenzymsynthese nicht stattgefunden hat. Lediglich der anfänglich erhöhte Anteil der kathodischen Fraktionen könnte auf Tubuluszellen hin-

deuten, die unter anaeroben Bedingungen arbeiteten (Hypothese II). Dabei müssen jedoch die zellulären Verunreinigungen des Urines in den ersten Tagen berücksichtigt werden.

Alle vier Patienten der Gruppe D litten unter Pyelonephritiden, die sich plötzlich verschlechterten und zu einer akuten Niereninsuffizienz führten. Als Zeichen einer Infektion bestanden ausgeprägte Bakteriurien und Leukozyturien.
Die Urin-LDH war gekennzeichnet durch extrem hohe Gesamtaktivitäten und das Vorherrschen der Isoenzymfraktionen IV und V während des gesamten Verlaufes. Das beobachtete Isoenzymmuster entsprach dem LDH-Spektrum, welches in normalen Leukozyten nachgewiesen wurde (DIOGUARDI et al. 1963) und auch bei unseren Inkubationsversuchen im Urin erschien (siehe Seite 88; Arbeitshypothese I).

Am eindeutigsten in dieser Gruppe waren die Befunde bei der Patientin Wo. G. Bei einseitiger Nierenaplasie sowie einer chronischen Pyelonephritis und Nephrolithiasis auf der anderen Seite trat im Rahmen einer akuten Verschlechterung eine Anurie auf. Gleichzeitig waren schwerste Elektrolytstörungen in Form einer Hyponatriämie und Hypochlorämie nachweisbar. Die Ureterkatheterisierung ergab trotz hydronephrotischem Nierenbecken keine Abflußbehinderung. Am 5. Tag setzte die Urinproduktion wieder voll ein, wobei eine Polyurie nur angedeutet am 5. und 6. Tag festzustellen war. Erst zwischen dem 21. und 31. Tag fielen auch die Rest-N-Substanzen im Serum ab. Gleichzeitig normalisierten sich die Serumelektrolyte.
In der Phase der Oligurie stand bei den Urinbefunden eine massive Pyurie ganz im Vordergrund. Bei extrem hoher LDH-Gesamtaktivität ergab die elektrophoretische Auftrennung ein eindeutiges "Leukozytenmuster" im Urin. Dieses Muster blieb unverändert bis zu einer ambulanten Kontrolle am 62. Tag, obwohl zeitweise im Harnsediment relativ geringe Leu-

kozytenzahlen nachzuweisen waren. Ob diese Zellzahlen ausreichten, um alleine eine solch massive Vermehrung der kathodischen Fraktionen zu bewirken ist sehr fraglich. Eine Freisetzung von Gewebs-LDH aus geschädigten oder nekrotischen Nierenzellen im Mark und Papillenbereich (Arbeitshypothese·II) wird hier doch wahrscheinlich. Verfolgt man die Höhe der Gesamtaktivität im Urin so fällt auf, daß mit Einsetzen der Harnproduktion die absolut höchsten Werte gemessen wurden und dann bis zum 8. Tag ein deutlicher Rückgang sichtbar wurde. Nach vorübergehendem Anstieg erfolgte der eigentliche Abfall erst zwischen dem 16. und 21. Tag. Auffallend ist die Parallelität zu der Besserung der Nierenfunktion. Entsprechend dem Fortbestehen des krankhaften Prozesses blieb die LDH-Ausscheidung aber weiterhin 20-30mal höher als normal. Die anfängliche Verunreinigung des Urines mit Bakterien hatte offensichtlich keinen Einfluß auf das LDH-Muster.

Bei der Patientin So. E. lag ebenfalls eine chronische Pyelonephritis mit Einschränkung der Harnmenge und urämischen Symptomen vor. Am 6. Tag nach Auftreten der Oligurie verstarb die Patientin sehr plötzlich. Klinisch bot sich das Bild einer ausgeprägten Niereninsuffizienz. Entsprechend der massiven Leukozyturie ergaben die LDH-Bestimmungen im Urin hohe Gesamtausscheidungen und typische "Leukozytenmuster" bei den Isoenzymauftrennungen. Trotz massiver Bakteriurie (Streptococcus faecalis, Streptococcus aerobacter) war eine Verstärkung der anodischen Fraktionen nicht feststellbar.

Die nächsten beiden Patientinnen haben gemeinsam, daß es bei ihnen nach Frühgeburten zu Gestosen mit akutem Versagen der Nierenfunktion kam. In beiden Fällen bestand eine Pyelonephritis mit hohen Leukozytenzahlen im Urin.

Bei der Patientin Ba. H. wurde wegen der postpartal aufgetretenen akuten Anurie am 7. Tag eine Hämodialyse durchgeführt. Zwischen dem 10. und 13. Tag begannen die Nieren

gut auszuscheiden. Die polyurische Phase hielt fast drei Wochen an. Die Enzymuntersuchungen im Urin begannen am 3. Tag. Die LDH-Gesamtausscheidung stieg dabei von anfangs 10 000 mU/24 Std. auf 240 000 mU/24 Std. am 6. Tag und schwankte dann bis zum 9. Tag zwischen 140 000 mU/24 Std. und 160 000 mU/24 Std. Am 10. Tag, mit langsam zunehmender Urinmenge, sank die Enzymaktivität etwas ab, erreichte dann auf dem Höhepunkt der Polyurie nochmals ein Maximum von 100 000 mU/24 Std. und näherte sich schließlich am 37. und 41. Tag einem Wert von rund 20 000 mU/24 Std. Nach den Isoenzymverteilungen stammte auch bei dieser Patientin ein großer Teil der LDH zumindest während der anurischen Phase aus den im Urin massenhaft vorhandenen Leukozyten. Dabei muß aber auf eine relativ hohe Fraktion I am 4. Tag hingewiesen werden, die nicht einem Leukozytenmuster entspricht. Ein Teil der in Fraktion I gefundenen Aktivität könnte hier durch Colibakterien verursacht sein (Arbeitshypothese I), wobei sich allerdings trotz fortbestehender Bakteriurie in den nächsten Tagen dieser Befund nicht mehr wiederholte. Auf dem Höhepunkt der Polyurie am 24. bis 26. Tag erschienen Isoenzymverteilungen im Urin, bei denen das Maximum in der III. Fraktion lag und die Fraktionen IV und V nur noch 20 % bis 22 % der Gesamtaktivitäten besaßen. Zu dieser Zeit waren im Urin keine Leukozytenvermehrungen mehr festzustellen. Es entsteht auch hier die Frage, ob man undifferenzierte Nierenzellregenerate für dieses Muster verantwortlich machen darf. Vom 29. Tag an verschob sich aber das Aktivitätsmaximum wieder eindeutig zugunsten der kathodischen Fraktionen, obwohl bis zum 33. Tag im Urinsediment keine pathologischen Befunde, speziell Leukozytenvermehrungen, nachweisbar waren. Erst danach ließen sich vorübergehend leicht erhöhte Leukozytenzahlen feststellen. Mit Sicherheit reichten diese geringen Verunreinigungen nicht aus, um den Wandel des Isoenzymmusters zu erklären. Besonders eindrucksvoll demonstrieren dies die Untersuchungsergebnisse am 48. Tag kurz vor der Entlassung: einem völlig normalen Sedimentbefund

steht ein gänzlich verändertes Isoenzymspektrum im Urin gegenüber. Dabei war die Gesamtausscheidung der LDH lediglich auf das Doppelte erhöht. Entsprechend unserer Arbeitshypothese II muß man als Quelle dieser LDH Nierenzellen im Mark- und Papillenbereich annehmen, die einmal durch eine erhöhte Mauserungsrate Enzym freisetzten, zum anderen durch eine weiterschwelende chronische Entzündung in ihrem Zellstoffwechsel dauernd beeinträchtigt waren. Kontrolluntersuchungen 108 bis 113 Tage nach Erkrankungsbeginn ließen klinisch und bioptisch keine Störung der Nierenfunktion bzw. Veränderungen des anatomischen Nierenbefundes mehr erkennen. Im Urin fanden sich jedoch Zeichen einer bakteriellen Infektion mit Bakteriurie und Leukozyturie. Da die Patientin den 24-Stunden-Urin leider nur unvollständig sammelte, konnte die LDH-Gesamtaktivität nur annähernd geschätzt werden. Danach lag sie etwa das Doppelte bis Dreifache über der Normgrenze. In der Isoenzymverteilung waren die anodischen Fraktionen fast normal ausgebildet. Dies könnte als Zeichen einer Ausheilung der Tubuluszellen gedeutet werden. Aber immer noch wurden 30 % bis 50 % der Aktivität von den Fraktionen IV und V gebildet. Bei den relativ niedrigen Leukozytenzahlen, vor allem am 110. Tag, kann dies nur teilweise durch eine Überlagerung mit leukozytärer LDH erklärt werden. Wahrscheinlich stammte doch ein großer Teil der LDH aus Nierenzellen, die durch die Pyelonephritis weiter geschädigt waren.

Die Patientin Le. A. erlitt ebenfalls nach einer Frühgeburt im Rahmen einer Pfropfgestose bei chronischer Pyelonephritis eine akute Einschränkung der Nierenfunktion. Die Untersuchungen der Urin-LDH, die nur am 2., 14. und 31. Tag nach der Entbindung durchgeführt wurden, ließen die gleichen Veränderungen wie bei dem vorigen Fall erkennen. Wiederum waren bei massiver Leukozyturie die Gesamtaktivität der LDH im Urin stark erhöht und die Fraktionen IV und V der Isoenzyme am stärksten ausgeprägt. Auch hier fiel in der oligurischen Phase am 2. Tag die relative Höhe der

Fraktion I auf, die bei den späteren Auftrennungen nicht mehr betont war. An diesem Phänomen könnten, ähnlich wie bei der vorigen Patientin, die im Urin nachgewiesenen Colibakterien beteiligt gewesen sein. Die absoluten Werte der Fraktion I betrugen bei allen Auftrennungen etwa 7000 - 8000 mU/24 Std. Am 31. Tag fand sich ein Muster, wie es für Pyurien typisch ist, wobei die Zahl von 16 - 20 Leukozyten pro Gesichtsfeld bei der Sedimentuntersuchung gar nicht so beeindruckte. Drei Tage vorher waren kulturell im Katheterurin keine Keime mehr nachzuweisen, so daß eine gewisse Diskrepanz zwischen den klinischen Befunden und der starken Vermehrung der Urin-LDH-Aktivität mit massiver Ausbildung der kathodischen Fraktionen bestand. Hier könnte eine Freisetzung von Gewebs-LDH aus anaerob arbeitenden Nierenabschnitten oder geschädigten Zellen stattgefunden haben.

Von dem Patienten Ha. F., der am 4. Tag nach Beginn der Anurie verstarb, konnte nur einmal eine Auftrennung der LDH-Isoenzyme im Urin durchgeführt werden. Wir haben deshalb verzichtet, ihn in die Gruppeneinteilung mit einzubeziehen.
Bei der einmaligen Bestimmung in der Phase der Oligurie war die Gesamtaktivität eher erniedrigt. Die Isoenzymverteilung im Urin entsprach in etwa den in Gruppe B während der Oligurie beobachteten Mustern. Auslösendes Ereignis für das Nierenversagen war ein, drei Tage nach einer Operation aufgetretener, nicht zu beherrschender Kreislaufkollaps bei Bronchopneumonie. Ursächlich muß eine hypoxämische Schädigung der Nieren angenommen werden. Die im Urin nachweisbaren relativ hohen Anteile der Isoenzymfraktionen IV und V an der Gesamt-LDH könnten demnach in Tubulusepithelien, bei Störung des aeroben Stoffwechsels, produziert worden sein (Arbeitshypothese II).
Eine Überlagerung durch leukozytäre LDH war auf Grund des Urinsedimentbefundes wenig wahrscheinlich. Die unterschiedlichen LDH-Isoenzymmuster im Urin und im Serum schlossen

einen Übertritt von Serum-LDH in den Urin aus (vergleiche Tabelle 8 b und Abbildung 25).

Zusammenfassung der Beweise für die aufgestellten Arbeitshypothesen

Arbeitshypothese I: Eindeutige Änderungen der LDH-Ausscheidung und des Isoenzymspektrums im Urin auf Grund von bakteriellen Verunreinigungen ließen sich bei unserem Untersuchungsgut nicht feststellen. Bei sechs Patienten (Bs. H., Hu. E., Ba. H., Le. A., So. E., Wo. G.) konnten vorübergehend folgende Keime im Urin kulturell diagnostiziert werden: Escherichia coli, Streptococcus faecalis, Streptococcus aerobacter, Bacterium proteus, Aerobacter aerogenes und einmal als Sonderfall Salmonella typhimurium "Breslau". Ein Zusammenhang zwischen den Isoenzymmustern sowie dem Ausmaß und der Art der Bakteriurie fand sich nicht. So traten bei Bs. H. bei stets gleicher Bakterienausscheidung während des Krankheitsverlaufes ganz unterschiedliche Isoenzymverteilungen im Urin auf. Andererseits blieb bei den Patienten Ba. H., Le. A. und Wo. G. das LDH-Muster im Urin unverändert, obwohl unter einer Chemotherapie keine Erreger im Urin mehr nachzuweisen waren. Ein geringer Einfluß der Bakterien auf die Urin-LDH ließ sich lediglich bei der Erstuntersuchung von Ba. H. und Le. A. vermuten. Hier zeigte sich eine nicht zu der relativen Verteilung der anderen Fraktionen passende leichte Betonung der Fraktion I, welche durch Bakterien hervorgerufen werden kann (siehe Seite 87). Erythrozyten müssen nach unseren Vorversuchen in hohen Konzentrationen im Urin vorliegen, um bemerkenswerte Steigerungen der Gesamtaktivität und Änderungen der Isoenzymverteilung hervorzurufen. Wir konnten nur in zwei Fällen mit einiger Sicherheit erythrozytäre LDH-Muster im Urin feststellen. So war nach einer Nierenpunktion bei Pr. H. am 14. Tag eine makroskopisch sichtbare Hämaturie aufgetreten, wobei das LDH-Isoenzymmuster im Urin praktisch dem in Ery-

throzyten entsprach. Zum anderen war bei St. G. in den ersten Tagen als Zeichen einer Hämolyse freies Hämoglobin im Urin nachzuweisen, gleichzeitig übertraf bei erhöhter LDH-Gesamtaktivität die Fraktion II die Fraktion I im Isoenzymbild. Fraglich beeinflußt wurden durch Erythrozytenbeimengungen bei den Patienten Hu. E. (3. - 6. Tag), Br. Ch. (8. - 9. Tag) und Bau. W. (3. Tag) die LDH-Spektren im Urin. Reine "Erythrozytenmuster" tauchten hier bei den Isoenzymuntersuchungen nicht auf, so daß noch andere Quellen für die Urin-LDH vorhanden sein mußten. Beispiel hierfür ist Br. Ch., bei dem sicherlich am 8. Tag nach der Katheterisierung erythrozytäre LDH an den Urin abgegeben wurde und diese sich auch in der relativen Höhe der Fraktionen I und II im Isoenzymmuster am 8. und 9. Tag auswirkte. Dadurch ist aber der hohe Aktivitätsanteil der kathodischen Fraktionen nicht erklärbar.

Als mitunter bedeutende Ursache für einen Musterwandel der LDH-Isoenzyme im Urin haben sich leukozytäre Verunreinigungen erwiesen. Gleichzeitig ist eine Abgrenzung der nach der Arbeitshypothese II zu erwartenden Veränderungen relativ schwer. In der Gruppe D standen Leukozyturien ganz im Vordergrund des Krankheitsbildes. Dementsprechend erhielt man bei der LDH-Auftrennung im Urin zum Teil reine Leukozytenmuster. Auch bei Patienten in anderen Gruppen kann man zeitweise eine Freisetzung von leukozytärer LDH im Urin annehmen, die aber, wie bei den einzelnen Besprechungen bereits erwähnt, nur teilweise für das Isoenzymmuster verantwortlich sein konnte. Anzuführen sind hier vor allem Bs. H. (11. - 25. Tag), Mo. I. (4. - 10. Tag) und Br. Ch. (7. und 8. Tag) sowie eventuell St. G. (12. Tag), Tr. M. (17. Tag) und Bau. W. (4. Tag). Daß dabei vorwiegend andere Faktoren die Zusammensetzung der LDH-Isoenzyme im Urin beeinflußten, geht aus folgenden Befunden hervor. So trat in einigen Fällen ein Wandel des Musters trotz anhaltender Leukozyturie auf (Bs. H., Mo. I.). Andererseits war bei Patienten mit vorübergehend erhöhten Leukozytenzahlen im Urin die typische Verstärkung der kathodischen LDH-Fraktionen auch vor und

nach diesem Zeitpunkt bei normalen Sedimentbefunden nachweisbar (St. G., Tr. M.). Entsprechende Beobachtungen machten wir in Gruppe D, wo das kathodisch betonte Isoenzymmuster der Urin-LDH auch bestehen blieb, wenn die Leukozytenzahlen bei der Sedimentuntersuchung auf niedrige bis normale Werte zurückgingen (Ba. H. 29. - 33. Tag, 48. Tag; Le. A. 31. Tag).

Arbeitshypothese II: Der Nachweis, daß beim Untergang von Nierengewebe LDH in den Urin abgegeben wird, kann durch die Befunde bei dem Patienten Bau. W. geführt werden. Während des Krankheitsverlaufes war bei 10-25fach erhöhter LDH-Gesamtaktivität im Urin eine Isoenzymverteilung nachzuweisen, wie sie in der Nierenrinde vorliegt. Bei der Obduktion fand sich dann in beiden Nieren eine Rindennekrose. Es wurde also die unveränderte Gewebs-LDH im Urin ausgeschieden. Musterwandel der LDH im Urin war nur bei den ersten Untersuchungen angedeutet.
Nach Hypothese II kommt es bei hypoxämischen oder toxischen Zellschädigungen zu einer Änderung der Synthese der LDH-Untereinheiten, die sich dann auch im Urin durch einen Wandel des Isoenzymmusters bemerkbar macht. Charakteristische Beweise dafür liefern vor allem die Patienten der Gruppe A und B. Hier standen hypoxämische oder toxische Einwirkungen auf das Tubulusepithel im Vordergrund. Im Urin fand sich immer eine deutliche Vermehrung der kathodischen Fraktionen, die bei Gruppe A mit Ausheilung der Erkrankung verschwand, bei Gruppe B bis zum Tode bestehen blieb und damit auf eine irreversible Schädigung der Niere hinwies. Ganz eindeutige Ergebnisse in dieser Hinsicht, ohne mögliche Verfälschungen im Sinne der Arbeitshypothese I, ergaben sich vor allem bei den Patienten El. S., Lö. F., Tr. M., Pr. H. und mit Einschränkung bei St. G. Aber auch bei den übrigen Patienten bestanden schwerwiegende Befunde, welche diese Hypothese unterstützten. So war bei Hu. E. ohne Leukozyturie eine starke Vermehrung der Fraktionen IV und V vorhanden, während bei Mo. I. trotz Leukozyturie ein

deutlicher Musterwandel im Sinne einer Normalisierung der Tubulusfunktion ablief. Der Patient Br. Ch. erlitt wahrscheinlich durch eine Nierenarterienthrombose beiderseits eine irreversible Schädigung des Nierenparenchyms. Dementsprechend beherrschten im Urin die kathodischen Fraktionen das Isoenzymbild, allerdings in den ersten Tagen etwas durch "zelluläre" Verunreinigungen überlagert. Selbst in Gruppe D gab es Anhaltspunkte dafür, daß es zu einer Änderung der LDH-Isoenzymzusammensetzung in chronisch geschädigten Nierenzellen des Mark- und Papillenbereiches gekommen war (Ba. H., Le. A., Wo. G.).

In der Literatur liegen Ergebnisse von einzelnen Arbeitsgruppen vor, die unsere Arbeitshypothese II unterstützen. Ein relativ verstärktes Auftreten der LDH-Isoenzymfraktionen IV und V bei Urinuntersuchungen beschrieben GÜTTLER und CLAUSEN (1965). Sie trennten die LDH in Urinen auf, die seitengetrennt aus den Ureteren von Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose gewonnen wurden. Dabei fand sich im Urin aus der betroffenen minderdurchbluteten Niere ein deutlich anderes LDH-Isoenzymmuster als in dem Urin der gesunden Niere. Die beobachtete relative Erhöhung der Fraktion V auf der stenotischen Seite führten die Autoren auf die Nierenischämie zurück, welche in dem Nierengewebe eine Isoenzymverteilung vom Papillentyp (siehe Abbildung 2) hervorgerufen haben soll.
EMANUELLI, FIORELLI und BUSILACCHI (1966) bestimmten die LDH-Isoenzymverteilungen in den einzelnen Nierenabschnitten. Unter anderem untersuchten sie Gewebshomogenate aus einer menschlichen Niere, die nach längerer Ischämie entfernt wurde. In den einzelnen Nierenabschnitten zeigten sich deutlich veränderte LDH-Isoenzymmuster, wobei eine Verschiebung des Aktivitätsmaximums in Richtung auf die kathodischen Fraktionen auffiel. Bei diesem Wandel wirkte ihrer Meinung nach die Ischämie als bedeutender Faktor mit. Aus demselben Arbeitskreis (FIORELLI, EMANUELLI und PERPIGNANO 1966) kamen Angaben über Untersuchungen der

Urin-LDH-Isoenzyme bei einem Fall von akuter tubulärer Nekrose. In der anurischen Phase sahen sie eine auffallende Verstärkung der Fraktionen IV und V, die in der polyurischen Phase noch deutlicher wurde. Als Ursache hierfür nahmen sie neben dem Gewebsuntergang als wirksamen Faktor die Gewebsischämie an.
Erwähnt werden sollen noch Befunde von PROUT und Mitarbeitern (1964) sowie HUME und Mitarbeitern (1964), die bei Patienten nach Nierentransplantationen erhoben wurden. Als erstes Zeichen einer Abstoßungsreaktion in den Transplantaten beschrieben sie das Auftreten von anaeroben LDH-Isoenzymmustern (hohe Aktivitätsanteile in den kathodischen Fraktionen) im Serum und auch im Urin, während andere Patienten, bei denen keine Unverträglichkeitserscheinungen auftraten, normale aerobe Urin- und Serummuster besaßen.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß die Arbeitshypothese II (Herkunft der Urin-LDH beim ANV aus Nierengewebe; Syntheseänderung der LDH in der Nierenzelle) eine allgemein gültige Erklärung für das Zustandekommen der LDH-Ausscheidung und des Isoenzymmusterwandels im Urin beim ANV gibt. Frühere Untersuchungen, theoretische Überlegungen und unsere Befunde unterstützen diese Hypothese stark. Andere Quellen der Urin-LDH entsprechend der Arbeitshypothese I, vor allem leukozytäre Verunreinigungen, müssen beim ANV berücksichtigt werden. Sie kommen jedoch nur in einzelnen Fällen (z.B. massive Pyurie bei den Patienten der Gruppe D) als Hauptursache in Betracht und können durch gleichzeitige Untersuchung des Urinsedimentes relativ gut festgestellt werden.

6. Abschließende Diskussion der empirisch gefundenen Gruppeneinteilung

Die anfangs empirisch, nur nach dem Verhalten der LDH-Iso-

enzyme im Urin, erfolgte Einteilung der Patienten in Gruppen wurde durch die pathogenetischen, klinischen und pathologischen Daten bestätigt.
Den häufigsten und "normalen" Ablauf des ANV demonstriert die Gruppe A. Nach einer Schädigung kam es zum Nierenversagen, welches nach den typischen klinischen Stadien im allgemeinen wieder vollständig ausheilte. Entsprechend traten die stärksten Isoenzymveränderungen in der Phase der gestörten Nierenfunktion auf, waren aber mit der Besserung des Krankheitsbildes voll reversibel, so daß schließlich wieder das normale LDH-Isoenzymmuster im Urin nachzuweisen war. Besonders eindrucksvoll zeigt dies der Verlauf bei dem Patienten El. S. Während der Ausheilungsphase des ANV mit Normalisierung des Urin-Isoenzymmusters trat eine Pneumonie auf. Gleichzeitig waren im Urin wieder vermehrt kathodische LDH-Isoenzymfraktionen nachweisbar, die nach Ausheilung der Lungenentzündung auf fast normale Größe zurückgingen. Es mußte also eine erneute Schädigung der Nieren stattgefunden haben.
In Gruppe B war das Ausmaß der Nierenschädigung so groß, daß eine Wiederherstellung der Nierenfunktion nicht mehr erfolgte und der Stoffwechsel der Tubuluszellen dauernd gestört blieb. Die dabei gefundenen Urin-Isoenzymbilder entsprachen in ihren Veränderungen den pathologischen Mustern der Gruppe A, eine Wiederherstellung der normalen Urin-LDH-Zusammensetzung fehlte jedoch.
Bei dem einen Patienten der Gruppe C waren die Nieren, wie aus dem pathologisch-anatomischen Befund der beiderseitigen Rindennekrose hervorgeht, am stärksten geschädigt. Durch die weitgehende Zerstörung des Nierenparenchyms waren die Zellen kaum zu einer LDH-Synthese fähig. Aus den zerfallenden Tubuluszellen wurde normale LDH aus dem noch vorhandenen Enzymbestand freigesetzt. Dementsprechend ließ sich im Urin ein LDH-Muster darstellen, welches für gesundes Nierenrindengewebe typisch ist.
Die Gruppe D wurde klinisch charakterisiert durch eine im Vordergrund stehende Pyelonephritis, die mit dem Nieren-

versagen kombiniert war. Wegen ausgeprägten Leukozyturien konnte eine Differenzierung zwischen pathologisch veränderter Nierengewebs-LDH und leukozytärer LDH im Urin nicht erfolgen. Hier äußerte sich eine Besserung der Erkrankung hauptsächlich durch Rückgang der Gesamt-LDH-Ausscheidung. Es kann nicht entschieden werden, ob die dauernd nachweisbare Verschiebung des Aktivitätsmaximums zugunsten der kathodischen Isoenzymfraktionen auf einer chronischen Nierenzellschädigung oder einer anhaltenden Verunreinigung des Urines mit Leukozyten beruhte. Vieles spricht für die Annahme, daß zumindest ein Teil der pathologischen Isoenzymausscheidung aus chronisch entzündlich veränderten Zellen des Nierenmarkes und des Papillenbereiches stammte.
Besonders bemerkenswert in dieser Gruppe ist der Verlauf der Patientin Ba. H., bei der vorübergehend nach den klinischen Befunden eine Heilung der Pyelonephritis angenommen werden mußte. Nur bei ihr ließen sich in der Urin-LDH Veränderungen der anodischen Isoenzymfraktionen feststellen, die man als eine Annäherung an die normalen Verhältnisse auffassen kann. Mit Verschlimmerung des entzündlichen Prozesses verschob sich das Isoenzymspektrum sofort wieder zur kathodischen Seite.

Nach diesen Ergebnissen standen also die Veränderungen der LDH-Ausscheidung und des Isoenzymmusters im Urin beim ANV in enger Beziehung zu dem Ausmaß der Schädigung und dem Verlauf der Erkrankung.

Zusammenfassung

Es wird über das Verhalten der LDH und ihrer Isoenzyme im Blut und Urin bei 16 Patienten mit akutem Nierenversagen berichtet.
Die Bestimmung der LDH-Gesamtaktivität erfolgte im optischen Test, die Auftrennung der Isoenzyme wurde elektrophoretisch im Agargel durchgeführt. Im Urin mußte die LDH vor der Elektrophorese angereichert werden. Im Harn gesunder Personen wurde die durchschnittliche Aktivität sowie die Isoenzymverteilung ermittelt. Im normalen Urin werden überwiegend anodische Isoenzymfraktionen mit der Hauptaktivität in Fraktion I ausgeschieden. Dies entspricht der LDH des Nierenrindengewebes. Weiterhin wurden Veränderungen der LDH im Urin bei Lagerung unter verschiedenen Bedingungen und durch zelluläre Beimengungen zum Urin untersucht. Es zeigte sich, daß bei + 4° C der Aktivitätsabfall im Urin verhältnismäßig gering war und die Isoenzyme über längere Zeit im gleichen Verhältnis nachweisbar blieben. Bei - 15° C nahm die LDH-Aktivität im Urin in kurzer Zeit stark ab, wobei die kathodischen Isoenzymfraktionen deutlich empfindlicher waren. Von zugesetzten Erythrozyten und Leukozyten wurde LDH an den Urin abgegeben. Änderungen des LDH-Isoenzymmusters im Urin traten bei Zellzahlen auf, die einem massiven Urinsedimentbefund entsprachen. Dabei beeinflußten die aus Leukozyten freigesetzten vorwiegend kathodischen Isoenzyme die LDH-Zusammensetzung im Urin deutlicher, als die in ihrem Isoenzymspektrum dem normalen Urin ähnlichere erythrozytäre LDH.
Nur bei 7 der 16 Patienten mit ANV ließ sich im Serum ein absoluter und relativer Anstieg der anodischen LDH-Isoenzymfraktionen im Sinne eines "Nierenmusters" nachweisen. Diese Veränderungen konnten nur in 3 Fällen eindeutig dem Krankheitsgeschehen an den Nieren zugeordnet werden. Durch Vergleich der Isoenzymmuster in Serum und Urin wurde ein

wesentlicher Übertritt von Serum-LDH in den Urin ausgeschlossen.
An Hand der Verlaufsbeobachtungen der LDH-Gesamtausscheidung und der Isoenzymverteilung im Urin bei 14 Patienten konnte eine Einteilung in vier Gruppen vorgenommen werden. In allen Fällen traten vorübergehende oder dauernde Veränderungen der LDH-Isoenzymmuster im Urin auf. Zur Erklärung dieses Musterwandels beim ANV wurden zwei Arbeitshypothesen aufgestellt. Nach Arbeitshypothese I können Veränderungen der LDH im Urin durch zelluläre oder bakterielle Verunreinigungen hervorgerufen werden. Arbeitshypothese II besagt, daß beim ANV aus geschädigtem Nierengewebe LDH freigesetzt wird und in den Urin gelangt. In der Nierenzelle selbst erfolgt eine Änderung der LDH-Isoenzymsynthese. Diese ist abhängig von der Stoffwechselsituation der Zelle und führt beim ANV zu einer vorübergehend oder dauernd vermehrten Ausbildung der kathodischen Isoenzyme.
Auf Grund der Ergebnisse bei den untersuchten Patienten wird eine allgemeine Gültigkeit der Arbeitshypothese II beim ANV abgeleitet. Veränderungen der Urin-LDH nach der Arbeitshypothese I müssen im Einzelfall mit in Betracht gezogen werden, wobei eine genaue Abgrenzung nicht immer möglich ist.
Die empirisch gefundene Gruppeneinteilung wurde durch klinische und pathologische Befunde bestätigt. Gruppe A demonstrierte den normalen Verlauf des ANV mit Ausheilung und völliger Rückbildung der Isoenzymveränderungen im Urin. In Gruppe B erholten sich die Nieren von der Schädigung nicht mehr; entsprechend blieben die Verstärkungen der kathodischen Isoenzyme im Urin bis zum Tode bestehen. Bei dem einzigen Patienten der Gruppe C erfolgte ein so rascher Untergang der Nierenzellen, daß die unveränderte Gewebs-LDH im Urin ausgeschieden wurde. Gruppe D war gekennzeichnet durch eine Kombination von akutem Nierenversagen und Pyelonephritis. Die ständig nachweisbare, sehr hohe Aktivität in den kathodischen LDH-Isoenzymfraktionen erklärte sich zum größten Teil aus dem Ausmaß der Leukozyturie. Eine Änderung der LDH-Synthese in den dauernd geschädigten Nierenbezirken wird jedoch erwogen.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. AMADOR, E., L.E. DORFMAN, W.E.C. WACKER:
Urinary alkaline phosphatase and LDH-activities in the differential diagnosis of renal disease.
Ann. intern. Med. 62, 30 - 40 (1965).

2. AMELUNG, D.:
Fermentdiagnostik interner Erkrankungen.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1964.

3. AMELUNG, D., H.D. HORN, E. SCHRÖDER:
Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Fermentelimination aus dem Serum.
Klin. Wschr. 36, 963 - 970 (1958).

4. APPELLA, E., C.L. MARKERT:
Dissociation of lactic dehydrogenase into subunits with guanidine hydrochloride.
Biochem. Biophys. Res. Com. 6, 171 - 176 (1961).

5. APPERT, O.:
Die Aktivität der Urin-Lactatdehydrogenase beim Blasentumor.
Urol. int. 20, 359 - 363 (1965).

6. ARONSSON, T.:
A simple apparatus for ultrafiltration.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 9, 95 - 96 (1957).

7. AUKLAND, K., J. KROG:
Renal oxygen tension.
Nature (Lond.) 188, 671 (1960).

8. BAYLISS, L.E., P.M.T. KERRIDGE, D.S. RUSSELL:
The excretion of protein by the mammalian kidney.
J. Physiol. 77, 386 - 398 (1933).

9. BERGMANN, H.:
Die Bestimmung von Zellenzymen der Niere im Harn.
(Untersuchungen und Gedanken zur diagnostischen Enzymologie des Harnes).
Habilitationsschrift Göttingen, 1965.

10. BERGMANN, H., F. TRUSS:
Harnenzyme als Indikator tubulärer Nierenschäden.
Med. Welt (Stuttg.) Heft Nr. 34, 1760 - 1764 (1964).

11. BERGMEYER, H.U.:
Methoden der enzymatischen Analyse.
Weinheim: Verlag Chemie 1962.

12. BERGMEYER, H.U., E. BERNT, B. HESS:
Lactat-Dehydrogenase
in: H.U. BERGMEYER
Methoden der enzymatischen Analyse S. 736.
Weinheim: Verlag Chemie 1962.

13. BERTALANFFY, F.D.:
Cell renewal as the basis of diagnostic exfoliative cytology.
Amer. J. Obstet. Gynec. 85, 383 - 396 (1963).

14. BETT, M.M., J.D. SKAGGS, G. JOHNSTON, F.B. HERSCHEY:
Lactic dehydrogenase activity of dog plasma and urine following renal injury.
Surg. Forum 9, 65 - 67 (1959).

15. BLANCO, A., H.W. ZINKHAM, L. KUPCHYK:
Genetic control and ontogeny of lactate dehydrogenase in pigeon tests.
J. Exper. Zool. 156, 137 - 152 (1964).

16. BÖTTIGER, L.E., S. LINDSTEDT, T. VON SCHREEB:
Determination of lactic dehydrogenase in the urine as an aid to the diagnosis of cancer of the kidney.
Acta chir. scand. 132, 356 - 361 (1966).

17. BOHLE, A.:
Zur Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen.
In: H. SARRE und K. ROTHER
Akutes Nierenversagen
1. Symposion der Gesellschaft für Nephrologie.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1962.

18. BOHLE, A.:
Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens.
Verh. dtsch. Ges. Path. 49, 54 - 66 (1965).

19. BOHLE, A., CH. HERFARTH, H.J. KRECKE:
Beitrag zur Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen.
Klin. Wschr. 38, 152 - 164 (1960).

20. BOHLE, A., J. JAHNECKE, techn. Mitarb. A. RAUSCHER:
Vergleichende histometrische Untersuchungen an bioptisch und autoptisch gewonnenem Nierengewebe mit normaler Funktion und bei akutem Nierenversagen.
Klin. Wschr. 42, 1 - 12 (1964).

21. BONTING, S.L., V.E. POLLACK, R.C. MUEHRCKE, R.K. KARK:
Quantitative histochemistry of the nephron.
III. Lactic dehydrogenase activity in man and other species.
J. clin. Invest. 39, 1381 - 1385 (1960).

22. BOYER, S.H., D.C. FAINER, E.J. WATSON-WILLIAMS:
Lactate dehydrogenase variant from human blood:
Evidence for molecular subunits.
Science 141, 642 - 643 (1963).

23. BRENNER, B.M., V.E. GILBERT:
Elevated levels of lactic dehydrogenase, glutamic-oxalacetic transaminase and catalase in infected urine.
Amer. J. med. Sci. 245, 65 - 76 (1963).

24. BURCK, H.-Chr., J. GAYER:
Chronopathologie des akuten Nierenversagens.
Zugleich ein Beitrag zur Vita reducta.
Virchows Arch. path. Anat. 340, 276 - 288 (1966).

25. CAHN, R.D.:
Cellular damage and the control of lactic dehydrogenase synthesis in cell cultures by oxidative metabolites.
(Abstract Nr. 24).
J. cell. Biol. 19, 12 A (1963).

26. CAHN, R.D., N.O. KAPLAN, L. LEVINE, E. ZWILLING:
Nature and development of lactic dehydrogenases.
The two major types of this enzyme from molecular hybrids which change in make up during development.
Science 136, 962 - 969 (1962).

27. CAIN, H.:
Karyologische Befunde bei Regenerationsvorgängen in der Niere.
Verh. dtsch. Ges. Path. 45, 174 - 179 (1961).

28. CAIN, H., St. FAZEKAS:
Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischämie.
I. Die morphologischen Veränderungen des akuten Schadens und ihre funktionelle Deutung.
Virchows Arch. path. Anat. 336, 389 - 416 (1963).

29. CHILSON, O.P., L.A. COSTELLO, N.O. KAPLAN:
(a) Effects of freezing on enzymes.
Fed. Proc. 24 (I), S-55 (1965).

30. CHILSON, O.P., L.A. COSTELLO, N.O. KAPLAN:
(b) Studies on the mechanism of hybridization of lactic dehydrogenases in vitro.
Biochemistry 4, 271 - 281 (1965).

31. COSTELLO, L.A., N.O. KAPLAN:
Evidence for two forms of M-type lactate dehydrogenase in the mouse.
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 73, 658 - 660 (1963).

32. CROCKSON, R.A.:
Lactic dehydrogenase in renal disease.
Lancet 1961 I, 140 - 142.

33. DAWSON, D.M., T.L. GOODFRIEND, N.O. KAPLAN:
Lactic dehydrogenases: Functions of the two types.
Science 143, 929 - 933 (1964).

34. DEWEY, M.M., J.L. CONKLIN:
Starch gel electrophoresis of lactic dehydrogenase from rat kidney.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 105, 492 - 494 (1960).

35. DIOGUARDI, N., A. AGOSTONI, G. FIORELLI, B. LOMANTO:
Characterization of lactic dehydrogenase of normal human granulocytes.
J. Lab. clin. Med. 61, 713 - 723 (1963).

36. DIOGUARDI, N., A. AGOSTONI, G. FIORELLI, P.M. MANNUCCI:
Characteristics of lactic dehydrogenases in human erythrocytes.
Enzymol. biol. clin. 4, 31 - 38 (1964).

37. DORFMAN, L.E., E. AMADOR, W.E.C. WACKER:
(a) Urinary lactic dehydrogenase activity.
II. Elevated activities for the diagnosis of carcinomas of the kidney and bladder.
Biochem. Clin. 2, 41 - 55 (1963).

38. DORFMAN, L.E., E. AMADOR, W.E.C. WACKER:
(b) Urinary lactic dehydrogenase activity.
III. An analytical validation of the assay method.
J. Amer. med. Ass. 184, 1 - 6 (1963).

39. DUBACH, U.C.:
Diagnostischer Wert von Enzymbestimmungen im Urin bei Tumoren des Urogenitalsystems.
Oncologia (Basel) 19, 254 - 258 (1965).

40. DUBACH, U.C.:
On the origin of lactic dehydrogenase isoenzymes in urine.
Helv. med. Acta 33, 139 - 150 (1966).

41. DUBACH, U.C., D. VARIAKOJIS:
Diagnostische Bedeutung der Lactatdehydrogenase-Isoenzyme.
Schweiz. med. Wschr. 93, 1196-1200 und 1224-1229 (1963).

42. EMANUELLI, G., G. FIORELLI, G. VERZETTI:
(a) Significato clinico della determinazione della lattatodeidrogenasi urinaria.
Minerva med. 57, 1619 - 1624 (1966).

43. EMANUELLI, G., G. FIORELLI, M. BUSILACCHI:
(b) Caratterizzazione degli isoenzimi della lattato-deidrogenasi del tessuto renale normale ed in condizioni patologiche.
Minerva med. 57, 1630 - 1635 (1966).

44. ENGLHARDT, A.:
Mechanismus des Enzymaustritts aus Körperzellen und Geweben.
Med. Klinik 61, 1409 - 1414 (1966).

45. FEISSLI, S., G. FORSTER, G. LAUDAHN, E. SCHMIDT, F.W. SCHMIDT:
Normal-Werte und Alterung von Hauptketten-Enzymen im Serum.
Klin. Wschr. 7, 390 - 396 (1966).

46. FINE, I.H., N.O. KAPLAN, D. KUFTINEC:
Developmental changes of mammalian lactic dehydrogenases.
Biochemistry 2, 116 - 121 (1963).

47. FIORELLI, G., G. EMANUELLI, G. PERPIGNANO:
Caratterizzazione degli isoenzimi della lattato-deidrogenasi urinaria.
Minerva med. 57, 1625 - 1630 (1966).

48. FONDY, T.P., A. PESCE, I. FREEDBERG, F. STOLZENBACH, N.O. KAPLAN:
The comparative enzymology of lactic dehydrogenases. II. Properties of the crystalline HM_3 hybrid from chicken muscle and of H_2M_2 hybrid and H_4 enzyme from chicken liver.
Biochemistry 3, 522 - 530 (1964).

49. FRÖHLICH, Chr.:
Elektrophoretische Isoenzym-Auftrennungen der Lactat-dehydrogenase im Agargel.
Z. klin. Chem. 3, 137 - 141 (1965).

50. GELDERMAN, A.H., H.V. GELBOIN, A.C. PEACOCK:
Lactic dehydrogenase isoenzymes in urine from patients with malignancies of the urinary bladder.
J. Lab. clin. Med. 65, 132 - 142 (1965).

51. GERLACH, U.:
Einige pathophysiologische Grundlagen der klinischen Enzymdiagnostik.
Enzymologia (Den Haag) 30, 29 - 48 (1966).

52. GLENERT, J., L. HEMMINGSEN, P. JUUL, J. SØGAARD-ANDERSEN:
Maelksyredehydrogenase aktiviteten i urinen hos patienter med nyre- og urinvejssygdomme.
Nord. Med. 76, 1274 - 1276 (1966).

53. GOLDBERG, E.:
Lactic and malic dehydrogenases in human spermatozoa.
Science 139, 602 - 603 (1963).

54. GOODFRIEND, T.L., N.O. KAPLAN:
Induction of changes in the subunit composition of lactic dehydrogenase. (Abstract Nr. 62).
J. cell. Biol. 19, 28 A (1963).

55. GOODFRIEND, T.L., D.M. SOKOL, N.O. KAPLAN:
Control of synthesis of lactic acid dehydrogenases.
J. mol. Biol. 15, 18 - 31 (1966).

56. GÜTTLER, F., J. CLAUSEN:
Urinary lactate dehydrogenase activity.
Enzymol. biol. clin. 5, 55 - 64 (1965).

57. HELM, H.J. VAN DER:
A simplified method of demonstrating lactic dehydrogenase isoenzymes in serum.
Clin. Chim. Acta 7, 124 - 128 (1962).

58. HESS, B.:
Über zelluläre Fermente im menschlichen Serum.
Habilitationsschrift 89, Heidelberg 1956.

59. HESS, B.:
Enzyme im Blutplasma.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1962.

60. HSIEH, K.M., H.T. BLUMENTHAL:
Serum lactic dehydrogenase levels in various disease states.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 91, 626 - 630 (1956).

61. HUME, D.M., J.H. MAGEE, G.R. PROUT, JR., H.M. KAUFFMAN, JR., R.H. CLEVELAND, J.D. BOWER, H.M. LEE:
Studies of renal homotransplantation in man.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 120, 578 - 606 (1964).

62. JAHNECKE, J., A. BOHLE:
Zur Morphologie der Niere während der polyurischen Phase nach akutem Nierenversagen.
Verh. dtsch. Ges. Path. 47, 336 - 340 (1963).

63. JAHNECKE, J., A. BOHLE, C. BRUN:
Über vergleichende Untersuchungen an Nierenpunktionszylindern bei normaler Nierenfunktion und bei akutem Nierenversagen.
Klin. Wschr. 41, 371 - 376 (1963).

64. JAHNECKE, J., G. LÖFFLER, M. MEISCH, E. STREICHER:
Beitrag zur Pathogenese des akuten Nierenversagens. Untersuchungen über Lactatdehydrogenase-Isoenzyme.
Klin. Wschr. 45, 466 - 474 (1967).

65. KEAN, L.E., H.P. ADAMS, H.C. DAVIES, R.W. WINTERS, R.E. DAVIES:
Oxygen consumption and respiratory pigments of mitochondria of the inner medulla of the dog kidney.
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 64, 503 - 507 (1962).

66. KEMP, E., T. LAURSEN:
Investigations of the excretion of enzymes in urine.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 12, 463 - 471 (1960).

67. KENNY, M., M.E. RAFELSON, JR.:
Urinary lactic dehydrogenase isoenzymes. (Abstract 2974).
Fed. Proc. 24 (I), 667 (1965).

68. KRAUS, A.P., C.L. NEELY:
Human erythrocyte lactate dehydrogenase.
Four genetically determined variants.
Science 145, 595 - 597 (1964).

69. KUBOWITZ, F., P. OTT:
Isolierung und Kristallisation eines Gärungsfermentes aus Tumoren.
Biochem. Z. 314, 94 - 117 (1943).

70. LAPP, H., K. SCHAFE:
IV. Morphologische, histochemische und Speicherungs-Untersuchungen über den Verlauf der Sublimatnephrose bei der Ratte.
Beitr. path. Anat. 123, 77 - 100 (1960).

71. LATNER, A.L., A.W. SKILLEN:
Isoenzymes in biology and medicine.
London and New York: Academic Press 1968.

72. LATNER, A.L., S.A. SIDDIQUI, A.W. SKILLEN:
Pyruvate inhibition of lactate dehydrogenase activity in human tissue extracts.
Science 154, 527 - 529 (1966).

73. LEE, D.A., A.T.K. COCKETT, B.M. CAPLAN, N. CHIAMORI:
Urinary lactic acid dehydrogenase activity in the diagnosis of urologic neoplasms.
J. Urol. (Baltimore) 95, 77 - 78 (1966).

74. LÖHR, G.W., H.D. WALLER:
Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (Zwischenferment)
in: H.U. BERGMEYER
Methoden der enzymatischen Analyse S. 747 und 748
Weinheim: Verlag Chemie 1962.

75. MacLEAN, P.R., J.S. ROBSON:
Unselective proteinuria in acute ischaemic renal failure.
Clin. Sci. 30, 91 - 102 (1966).

76. MARKERT, C.L.:
Lactic dehydrogenase isozymes:
Dissociation and recombination of subunits.
Science 140, 1329 - 1330 (1963).

77. MARKERT, C.L., F. MØLLER:
Multiple forms of enzymes: tissue, ontogenetic and species specific patterns.
Proc. Nat. Acad. Sc. (Wash.) 45, 753 - 763 (1959).

78. MARKERT, C.L., E. APPELLA:
Physicochemical nature of isozymes.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 94, 678 - 690 (1961).

79. MARKERT, C.L., E. APPELLA:
Immunochemical properties of lactate dehydrogenase isozymes.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 103, 915 - 929 (1963).

80. MARKERT, C.L., H. URSPRUNG:
The ontogeny of isoenzyme patterns of lactate dehydrogenase in the mouse.
Develop. Biol. 5, 363 - 381 (1962).

81. MASON, E.E., C. DIERKS:
Enzymatic indices of akute renal damage.
Bull. Soc. int. Chir. 2, 173 - 182 (1961).

82. MASSOD, M.F., R.J. FRANEY, M.E. THERRIEN, P.T. RIDEOUT, M.T. BABCOCK:
Lactic dehydrogenase activity of urine.
An evaluation of spectrophotometric and colorimetric methods.
Amer. J. clin. Path. 42, 623 - 625 (1964).

83. MATTENHEIMER, H.:
Der Aussagewert von Enzymbestimmungen im Urin.
In: Aktuelle Probleme in der klinischen Biochemie
Band 1: Praktische Enzymologie
Herausgeber F.W. SCHMIDT
Bern-Stuttgart: Verlag Hans Huber 1968.

84. MEISTER, H.:
Reduction of alpha$_1$, gamma-diketo and alpha-ketoacids catalyzed by muscle preparations and by crystalline lactic dehydrogenase.
J. biol. Chem. 184, 117 - 129 (1950).

85. MIRABILE, C.S., G.N. BOWERS, JR., B.B. BERLIN:
Urinary lactic dehydrogenase:
A report based on 250 hospitalized patients.
J. Urol. (Baltimore) 95, 79 - 82 (1966).

86. MIYASATO, F., V.E. POLLAK:
Serum proteins in urine: an examination of the effects of some methods used to concentrate the urine.
J. Lab. clin. Med. 67, 1036 - 1043 (1966).

87. NANCE, W.E., A. CLAFLIN, O. SMITHIES:
Lactic dehydrogenase:
Genetic control in man.
Science 142, 1075 - 1077 (1963).

88. NEILANDS, J.B.:
Studies on lactic dehydrogenase of heart.
I. Purity, kinetics and equilibria.
J. biol. Chem. 199, 373 - 381 (1952).

89. NIETH, H.:
Doppelseitige Erkrankungen der Niere.
VI. Akutes Nierenversagen.
In: R. GROSS und D. JAHN
Lehrbuch der Inneren Medizin
Stuttgart: F.K. Schattauer-Verlag 1966.

90. D'ONOFRIO, F., S. SCHIANO:
Comportamento di alcune attivita' enzimatiche nella uremia sperimentale.
Biochim. Appl. 4, 389 - 400 (1957).

91. PFLEIDERER, G., E.D. WACHSMUTH:
(a) Alters- und funktionsabhängige Differenzierung der Lactatdehydrogenase menschlicher Organe.
Biochem. Z. 334, 185 - 198 (1961).

92. PFLEIDERER, G., E.D. WACHSMUTH:
(b) Die Heterogenität der Lactatdehydrogenase in Entwicklungsgeschichte und Pathologie des Menschen.
Klin. Wschr. 39, 352 - 354 (1961).

93. PLUMMER, D.T.:
Some properties of urinary lactate dehydrogenase.
Biochem. J. 96, 74p - 75p (1965).

94. PLUMMER, D.T., P.D. LEATHWOOD:
Some properties of lactate dehydrogenase found in human urine.
Biochem. J. 103, 172 - 176 (1967).

95. POJER, J., A. MOJZIS, J. TOVAREK:
Activité enzymatique de l'urine au cours des néphropathies.
Rev. franç. étud. clin. biol. 5, 919 - 921 (1960).

96. PROUT, JR., G.R., E.V. MACALALAG, JR., D.M. HUME:
Serum and urinary lactic dehydrogenase in patients with renal homotransplants.
Surgery (St. Louis) 56, 283 - 295 (1964).

97. RAAB, W.:
Experimentelle Untersuchungen über Veränderungen der "Leucinaminopeptidase"-Aktivität des Harnes.
Wien. klin. Wschr. 78, 364 - 369 (1966).

98. RAAB, W.:
Experimentelle Untersuchungen zur Steigerung der Lactatdehydrogenase-Aktivität des Harnes.
Experientia (Basel) 23, 833 (1967).

99. RAMKISSON, R.A., N.O. CAMBERLAIN, E.L. BAKER, E.R. JENNINGS:
Diagnostic significance of urinary lactic acid dehydrogenase.
J. Urol. (Baltimore) 91, 603 - 605 (1964).

100. RANDERATH, E., A. BOHLE:
Morphologische Grundlagen akuter extrarenal bedingter Nierenfunktionsstörungen.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 65, 250 - 269 (1959).

101. RENNIE, D.W., R.B. REEVES, J.R. PAPPENHEIMER:
Oxygen pressure in urine and its relation to intrarenal blood flow.
Amer. J. Physiol. 195, 120 - 132 (1958).

102. Report of the Commission on Enzymes of the International Union of Biochemistry (IUB) 1961.
Symposium Series Vol. 20.
London: Pergamon Press 1961.

103. RICHARDSON PETERS, E., E. FARBER:
Histochemical localization of certain oxidative enzymes during the production of infarcts of the rat kidney.
Amer. J. Path. 31, 590 - 602 (1955).

104. RICHTERICH, R.:
Enzymopathologie
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-Verlag 1958.

105. RICHTERICH, R.:
Klinische Chemie
Frankfurt/M.: Akadem. Verlagsges. 1965.

106. RICHTERICH, R., H.E. FRANZ:
Das isolierte Glomerulum der Rattenniere.
II. Enzymmuster des Energie-Stoffwechsels.
Biochem. Z. 334, 149 - 167 (1961).

107. RICHTERICH, R., A. BURGER:
Die Inaktivierung der Lactat-Dehydrogenase durch Harnstoff. I. Selektive Hemmung der elektrophoretisch langsam wandernden Isoenzyme.
Helv. physiol. Acta 20, C 78 - C 80 (1962).

108. RICHTERICH, R., A. BURGER:
Preferential urea inactivation of electrophoretically slow migrating lactic dehydrogenase isoenzymes.
Helv. physiol. Acta 21, 59 - 64 (1963).

109. RICHTERICH, R., P. SCHAFROTH, H.E. FRANZ:
Das isolierte Glomerulum der Rattenniere.
III. Heterogenität der Lactat-Dehydrogenase in Nierenrinde, Nierenmark und Glomerulum.
Enzymol. biol. clin. 1, 114 - 122 (1961/62).

110. RICHTERICH, R., P. SCHAFROTH, H. AEBI:
A study of lactic dehydrogenase isoenzyme pattern of human tissues by absorption-elution on Sephadex-DEAE.
Clin. Chim. Acta 8, 178 - 192 (1963).

111. RIGGINS, R.S., W.S. KISER:
Study of lactic dehydrogenase in urine and serum of patients with urinary tract disease.
J. Urol. (Baltimore) 90, 594 - 601 (1963).

112. ROSALKI, S.B., J.H. WILKINSON:
Urinary lactic dehydrogenase in renal disease.
Lancet 1959 II, 327 - 328.

113. ROTTER, W.:
Über die postischämische Insuffizienz überlebender Zellen und Organe, ihre Erholungszeit und Wiederbelebungszeit nach Kreislaufunterbrechung.
Thoraxchirurgie 6, 107 - 124 (1958).

114. ROTTER, W., H. LAPP, H. ZIMMERMANN:
Pathogenese und morphologisches Substrat des "akuten Nierenversagens" und seine Erholungszeit.
Dtsch. med. Wschr. 87, 669 - 677 (1962).

115. SACHS, H.W., A. DUKLAS:
Die alkalische Phosphatase der Niere bei einigen Vergiftungen.
Virchows Arch. path. Anat. 329, 466 - 485 (1956).

116. SARRE, H.:
Nierenkrankheiten
Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1967.

117. SAYRE, F.W., B.R. HILL:
Fractionation of serum lactic dehydrogenase by salt concentration gradient elution and paper electrophoresis.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 96, 695 - 697 (1957).

118. SCHMIDT, E., F.W. SCHMIDT:
Untersuchung über die Alterung von Enzymen in vitro. IV. Mitteilung: Zur Methodik von Enzym-Bestimmungen in menschlichen Organ-Extrakten und im Serum.
Enzymol. biol. clin. 3, 80 - 86 (1963).

119. SCHOENENBERGER, G.A., W.E.C. WACKER:
Peptide inhibitors of lactic dehydrogenase (LDH). II. Isolation and characterization of peptides I and II.
Biochemistry 5, 1375 - 1379 (1966).

120. SCHUBERT, G.E., Z. ZARDAY:
Beitrag zur Morphologie der Niere nach temporärer Unterbindung der Nierenarterie.
Z. ges. exp. Med. 135, 583 - 608 (1962).

121. SCHUERMANN, J., W. NAGEL, K. THURAU:
Die frühdistale Natriumkonzentration in Rattennieren nach renaler Ischämie und hämorrhagischer Hypotension.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 287, 296 - 310 (1966).

122. SCHWARTZ, F.D.:
The source of urinary enzymes.
(Original in: Proc. cent. Soc. clin. Res.(Chicago, Ill.) 39, 71 (1966)).
Abstract 123, J. Lab. clin. Med. 68, 1014 (1966).

123. SHEEHAN, H.L., J.C. DAVIS:
Renal ischaemia with good reflow.
J. Path. Bact. 78, 351 - 377 (1959).

124. SHEEHAN, H.L., J.C. DAVIS:
Intermittent complete renal ischaemia.
J. Path. Bact. 79, 77 - 87 (1960).

125. SMITH, C.H., J.M. KISSANE:
Distribution of forms of lactic dehydrogenase within the developing rat kidney.
Develop. Biol. 8, 151 - 164 (1963).

126. STAEMMLER, M.:
Die akuten Nephrosen.
IV. Tubuläre Schädigung und Wiederherstellung.
Virchows Arch. path. Anat. 330, 139 - 155 (1957).

127. STAMBAUGH, R., D. POST:
(a) Substrate and product inhibition of rabbit muscle lactic dehydrogenase heart (H_4) and muscle (M_4) isozymes.
J. biol. Chem. 241, 1462 - 1467 (1966).

128. STAMBAUGH, R., D. POST:
(b) Effects of tissue extracts and temperature on lactate dehydrogenase isozymes.
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 122, 541 - 543 (1966).

129. STARKWEATHER, W.H., H.K. SCHOCH:
Some observations on the lactate dehydrogenase of human neoplastic tissue.
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 62, 440 - 442 (1962).

130. STREICHER, E., J. JAHNECKE, G. LÖFFLER, M. MEISCH:
Zur Differentialdiagnose der akuten Anurie.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 71, 713 - 716 (1965).

131. THOENES, W.:
Diskussionsbeitrag S. 59/60
in: H. SARRE und K. ROTHER
Akutes Nierenversagen
1. Symposion der Gesellschaft für Nephrologie.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1962.

132. THORN, W.:
Oxydative Phosphorylierung, Kohlenhydratgehalt und Paraaminohippursäureclearance in der Niere nach Ischämie und in der Erholung.
In: H. SARRE und K. ROTHER
Akutes Nierenversagen
1. Symposion der Gesellschaft für Nephrologie.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1962.

133. THURAU, K., J. SCHUERMANN:
Die Natriumkonzentration an den Macula-densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche).
Klin. Wschr. 43, 410 - 413 (1965).

134. TRUSS, F.:
Änderung des Fermentgehaltes der Nierenrinde unter pathologischen Bedingungen.
Langenbecks Arch., Kongreßbericht 308, 825 - 829 (1964).

135. VESELL, E.S.:
Significance of the heterogeneity of lactic dehydrogenase activity in human tissues.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 94, 877 - 889 (1961).

136. VESELL, E.S.:
(a) Polymorphism of human lactate dehydrogenase isozymes.
Science 148, 1103 - 1105 (1965).

137. VESELL, E.S.:
(b) Lactate dehydrogenase isozymes:
Substrate inhibition in various human tissues.
Science 150, 1590 - 1592 (1965).

138. VESELL, E.S.:
Diagnostic applications of lactate dehydrogenase isozymes.
Exptl. Med. Surg. (Suppl. Issue) 23, 10 - 19 (1966).

139. VESELL, E.S., A.G. BEARN:
Localisation of lactic dehydrogenase activity in serum fractions.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 94, 96 - 99 (1957).

140. VESELL, E.S., A.G. BEARN:
Isozymes of lactic dehydrogenase in human tissues.
J. clin. Invest. 40, 586 - 591 (1961).

141. VESELL, E.S., J. PHILIP, A.G. BEARN:
Comparative studies of the isozymes of lactic dehydrogenase in rabbit and man:
Observations during development and in tissue culture.
J. Exptl. Med. 116, 797 - 806 (1962).

142. WACHSMUTH, E.D.:
Effect of amitosis on the distribution of human lactic acid dehydrogenase isozymes.
Nature (Lond.) 204, 681 - 682 (1964).

143. WACHSMUTH, E.D.:
Wirkung von Ploidiestufen auf die Differenzierung von Enzymen am Beispiel der Lactatdehydrogenase-Isozyme des Menschen.
Klin. Wschr. 43, 69 - 72 (1965).

144. WACHSMUTH, E.D., G. PFLEIDERER:
Biochemische Untersuchungen an kristallinen Isozymen der Lactatdehydrogenase aus menschlichen Organen.
Biochem. Z. 336, 545 - 556 (1962/63).

145. WACHSMUTH, E.D., G. PFLEIDERER, Th. WIELAND:
Aminosäurezusammensetzung von Isozymen der Laktatdehydrogenase aus menschlichen und tierischen Organen.
Biochem. Z. 340, 80 - 94 (1964).

146. WACKER, W.E.C., L.E. DORFMAN:
Urinary lactic dehydrogenase activity.
I. Screening method for detection of cancer of kidneys and bladder.
J. Amer. med. Ass. 181, 972 - 978 (1962).

147. WACKER, W.E.C., G.A. SCHOENENBERGER:
Peptide inhibitors of lactic dehydrogenase (LDH).
I. Specific inhibition of LDH-M_4 and LDH-H_4 by inhibitor peptides I and II.
Biochem. Biophys. Res. Com. 22, 291 - 296 (1966).

148. WACKER, W.E.C., D.D. ULMER, B.L. VALLEE:
Metalloenzymes and myocardial infarction.
II. Malic and lactic dehydrogenase activities and zinc concentrations in serum.
New Engl. J. Med. 255, 449 - 456 (1956).

149. WACKER, W.E.C., L.E. DORFMAN, E. AMADOR:
Urinary lactic dehydrogenase activity.
IV. Screening test for detection of renal disease and of arterial hypertension associated with renal disease.
J. Amer. med. Ass. 188, 671 - 676 (1964).

150. WARBURG, O., W. CHRISTIAN:
Optischer Nachweis der Hydrierung und Dehydrierung des Pyridins im Gärungs-Co-Ferment.
Biochem. Z. 286, 81 - 82 (1936).

151. WEBB, E.C.:
Nomenclature of multiple enzyme forms.
Nature (Lond.) 203, 821 (1964).

152. WEST, M., H.J. ZIMMERMAN:
Serum enzymes in disease.
IV. Lactic dehydrogenase and glutamic oxalacetic transaminase levels in renal disease.
J. Lab. clin. Med. 52, 185 - 192 (1958).

153. WHITE, L.P.:
Serumenzymes.
I. Serum lactic dehydrogenase in myocardial infarction.
New Engl. J. Med. 255, 984 - 988 (1956).

154. WIELAND, Th., G. PFLEIDERER:
Neuere Anwendungen der Hochspannungselektrophorese.
Angew. Chemie 69, 199 - 204 (1957).

155. WIELAND, Th., G. PFLEIDERER:
Differente und multiple Formen von Enzymen.
Angew. Chemie 74, 261 - 270 (1962).

156. WIELAND, Th., G. PFLEIDERER:
Multiple Formen von Enzymen.
Advanc. Enzymol. 25, 329 - 368 (1963).

157. WIELAND, Th., G. PFLEIDERER, W. GRUBER:
Nachweis der Heterogenität von Milchsäuredehydrogenasen verschiedenen Ursprungs durch Trägerelektrophorese.
Biochem. Z. 329, 112 - 116 (1957).

158. WIELAND, Th., G. PFLEIDERER, F. ORTANDERL:
(a) Über die Verschiedenheit der Milchsäuredehydrogenasen. III. Vergleiche der Milchsäuredehydrogenasen aus verschiedenen Rattenorganen.
Biochem. Z. 331, 103 - 109 (1959).

159. WIELAND, Th., G. PFLEIDERER, I. HAUPT, W. WÖRNER:
(b) Über die Verschiedenheit der Milchsäuredehydrogenasen. IV. Quantitative Ermittlung einiger Enzymverteilungsmuster; vergleichende Betrachtung bei verschiedenen Wirbeltieren.
Biochem. Z. 332, 1 - 10 (1959).

160. WIELAND, Th., D. GEORGOPOULOS, H. KAMPE, E.D. WACHSMUTH:
Analytischer Beweis der Hybridnatur von Isozymen der Lactatdehydrogenase.
Biochem. Z. 340, 483 - 486 (1964).

161. WIEME, R.J.:
(a) An improved technique of agar gel electrophoresis on microscope slides.
Clin. Chim. Acta 4, 317 - 321 (1959).

162. WIEME, R.J.:
(b) "Studies on agar gel electrophoresis".
Arscia Uitgaven N.V., Bruxelles 1959.

163. WIEME, R.J.:
Nomenclature of so-called isoenzymes.
Lancet 1962 I, 270.

164. WIEME, R.J.:
Agar gel electrophoresis.
Amsterdam/London/New York: Elsevier Publishing Company 1965.

165. WILKINSON, J.H.:
Isoenzymes.
London: E. and F.N. Spon LTD 1965.

166. Wissenschaftliche Tabellen.
Documenta Geigy
6. Auflage, 1960.

167. WÖRNER, W.:
Bedeutung und Grenzen der Bestimmung der Laktat-dehydrogenase-Isozyme bei inneren Erkrankungen.
Med. Klinik 59, 434 - 441 (1964).

168. WITHYCOMBE, W.A.:
Ph. D. Thesis Univ. of London 1965
zitiert nach:
WILKINSON, J.H.: Isoenzymes.
London: E. and F.N. Spon LTD 1965.

169. WROBLEWSKI, F., J.S. LA DUE:
Lactic dehydrogenase activity in blood.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 90, 210 - 213 (1955).

170. WROBLEWSKI, F., K.F. GREGORY:
Lactic dehydrogenase isozymes and their distribution in normal tissues and plasma and in disease states.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 94, 912 - 932 (1961).

171. YAKULIS, V.J., C.W. GIBSON, P. HELLER:
Agar gel electrophoresis for the determination of isozymes of lactic and malic dehydrogenase.
Amer. J. clin. Path. 38, 378 - 382 (1962).

172. ZIMMERMAN, H.J., H.G. WEINSTEIN:
Lactic dehydrogenase activity in human serum.
J. Lab. clin. Med. 48, 607 - 616 (1956).

173. ZIMMERMANN, H.:
Über die Erholungszeit der postischämischen Schwellung, Atrophie und Dilatation der Nierenhauptstücke.
Verh. dtsch. Ges. Path. 44, 299 - 305 (1960).

174. ZINKHAM, W.H., A. BLANCO, L. KUPCHÝK:
Lactate dehydrogenase in testis:
Dissociation and recombination of subunits.
Science 142, 1303 - 1304 (1963).

175. ZINKHAM, W.H., A. BLANCO, L.J. CLOWRY:
(a) An unusual isozyme of lactate dehydrogenase in mature testes. Lokalisation, ontogeny and kinetic properties.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 121, 571 - 588 (1964).

176. ZINKHAM, W.H., A. BLANCO, L. KUPCHYK:
(b) Lactate dehydrogenase in pigeon testes:
Genetic control by three loci.
Science 144, 1353 - 1354 (1964).

177. ZINKHAM, W.H., L. KUPCHYK, A. BLANCO, H. ILSENSEE:
Polymorphism of lactate dehydrogenase isoenzymes in pigeons.
Nature (Lond.) 208, 284 - 286 (1965).

178. ZOLLINGER, H.U.:
Niere und ableitende Harnwege.
Spezielle pathologische Anatomie, Band 3.
Herausgeber W. DOERR, E. UEHLINGER
Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1964.

179. ZONDAG, H.A.:
Lactate dehydrogenase isoenzymes:
Lability at low temperature.
Science 142, 965 - 967 (1963).

180. ZONDAG, H.A.:
Activity of lactate dehydrogenase in patients with malignant tumours of testis and ovary.
In: R. RUYSSEN and L. VANDENDRIESSCHE
West-European Symposia on Clinical Chemistry,
Vol. 4: Enzymes in Clinical Chemistry p. 120 - 129.
Amsterdam/London/New York: Elsevier Publishing Company 1965.

181. ZONDAG, H.A.:
Determination and diagnostic significance of lactate dehydrogenase isoenzymes.
Assen: Van Gorcum and Comp. N.V. 1967.

L e b e n s l a u f

Am 24. Mai 1940 wurde ich, Peter Hoppe-Seyler, als zweiter Sohn des ord. Professors Dr. med. Felix Adolf Hoppe-Seyler und seiner Ehefrau, Dr. med. Charlotte Elisabeth geb. Werner, in Greifswald/Pommern geboren.

Vom Herbst 1945 an besuchte ich die Volksschule in Wasserburg/Bds. und anschließend die Oberrealschule in Lindau (B.), wo ich im Sommer 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Das Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1959/60 an der Universität in Tübingen; dort bestand ich am 24. März 1961 die naturwissenschaftliche und am 9. Oktober 1962 die ärztliche Vorprüfung. Anschließend studierte ich je ein Semester an den Universitäten in Kiel und Würzburg. Zur weiteren klinischen Ausbildung kehrte ich an die Universität Tübingen zurück und schloß hier das Studium mit dem ärztlichen Staatsexamen am 27. Juli 1966 ab.

Die vorliegende Arbeit wurde im Sommer 1964 begonnen, ihr experimenteller Teil war im Wintersemester 1965/66 beendet.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich an den Universitätskliniken für Innere Medizin und für Chirurgie in Tübingen (1966 - 1968) und in der gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Balingen/Württ. (1968).

Ein Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft ermöglicht mir seit November 1968 eine biochemische Ausbildung, in deren Rahmen ich zuerst im Biochemischen Institut der Universität Freiburg i. Br. arbeitete und zur Zeit in der biochemischen Abteilung des Robert-Koch-Institutes in Berlin tätig bin.

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33